

Aus der Frauenklinik des St. Marienkrankenhauses in Ludwigshafen am Rhein
Chefarzt: Privatdozent Dr. med. B. Michels

DIE POSTOPERATIVE THROMBOEMBOLIE IN DER GYNÄKOLOGIE
IHRE ENTSTEHUNG UND VERHÜTUNG

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

vorgelegt von
Armin HASCH
aus
Bobenheim am Rhein

1958



Dekan: Professor Dr. med. H. Leicher
Referent: Privatdozent Dr. med. B. Michels
Korreferent: Professor Dr. med. H. Schwalm

Datum des Diploms - 3. FEB. 1960

INHALTSÜBERSICHT

Einleitung	1
I. Thrombogenese	
A. Die intravasale Blutgerinnung	2
B. Die Thrombogenese begünstigende Faktoren	
1. Verminderung der Blutstromgeschwindigkeit	3
a) Kardiale Minderleistung	3
b) Postoperativer Meteorismus	5
c) Inaktivität der unteren Extremitäten und mechanische Rückflußstauung	6
2. Physikalisch-chemisch-biologische Blutveränderungen	
a) Havlicek'sche Theorie	8
b) Intravasale Fibrinausfälle	9
c) Bluteiweißveränderungen, Veränderungen der Ladung der korpuskulären Blutelemente	9
d) Atmung - Blutgerinnung	11
e) Prothrombinveränderungen	12
f) Hypophyse - Nebennierenrinde	14
3. Gewebeschädigung	
a) Endothelalteration, Allergie, Phlebosklerose	15
b) Potentialveränderungen der Gefäße	17
c) Narkose, Operation, Entgiftung	18
4. Endogene Faktoren	
a) Rasse, Konstitution, Vegetativum, vegetative Labilität	20
b) Alter, Geschlecht, vorausgegangene Thrombosen	25
5. Exogene Faktoren	
a) Meteorologische Einflüsse, Wetter, Klima	27
b) Ernährung, Adipositas	28
c) Vorausgegangene Geburten	30
II. Antikoagulantienprophylaxe, Antikoagulantien- therapie	31
III. "Konservative" Prophylaxe, Thromboembolie- Statistik aus dem St. Marienkrankenhaus zu Ludwigshafen am Rhein	44
IV. Zusammenfassende Diskussion	54
V. Zusammenfassung	87
VI. Literaturverzeichnis	90

EINLEITUNG

Die postoperative Thromboembolie ist auch heute noch eine sehr gefürchtete Komplikation, die die besten operativen Erfolge mit einem Schlag zunichte machen kann. Obwohl sich seit Jahrzehnten Kliniker und Pathologen um ihre Klärung und Verhütung bemühen, zeigt ein Blick in die Sektionsstatistiken eine auffällig hohe Zahl der Patienten, die an einer Thrombose, einer Embolie oder einem Infarkt ad exitum kamen. STÄMMLER und WILHELMS (1953) fanden unter 1738 Sektionen 244 mal die Thromboembolie als Todesursache = 14%. Jenseits des zwanzigsten Lebensjahres ist jeder Sechste, jenseits des fünfzigsten jeder Fünfte und jenseits des sechzigsten jeder Vierte an einer Thromboembolie gestorben. Demnach ist die Thromboembolie auch heute noch die häufigste Todesursache. Zu dem gleichen Ergebnis kommt MÜLLER-SCHMID (1957), wenn er feststellt, daß in den letzten 55 Jahren dank erfolgreichster Beherrschung der Infektionskrankheiten durch Sulfonamide und Antibiotika die Gesamtmortalität von 67,8% auf 6,8% zurückgegangen ist, der Embolietod aber nach seinen Angaben sogar ein Drittel aller Todesfälle ausmacht. Der Tod durch Embolie ist also relativ in den Vordergrund getreten. Obwohl viele Arbeiten die Vermutung aufkommen lassen, daß "der Thromboembolie als Todesursache nicht mehr die gleiche hohe Bedeutung zukomme wie noch vor einigen Jahren", ist dennoch trotz Fortschritten der letzte Erfolg ausgeblieben (HEYNEMANN 1949a). Wir halten uns demnach für berechtigt, auch von unserer Seite aus einen Beitrag zur weiteren Klärung dieses so dringlichen Problems liefern zu dürfen. Wir wollen an Hand des Schrifttums der letzten Jahre die neuesten Auffassungen über die postoperative intravasale Blutgerinnung und die die Thrombogenese begünstigenden Faktoren erörtern, die sich folgerichtig daraus ableitenden prophylaktischen Möglichkeiten aufzeigen und die an der Frauenklinik des St. Marienkrankenhauses zu Ludwigshafen am Rhein (Chefarzt: Privatdozent Dr. med. B. Michels) gewonnenen statistischen Ergebnisse einem kritischen Vergleich mit den Zahlen des Schrifttums vor allem im Hinblick auf die Bewertung prophylaktischer Maßnahmen unterziehen.

I. THROMBOGENESE

A. DIE INTRAVASALE BLUTGERINNUNG

In der Mehrzahl der Fälle zeigen venöse Spontanthromben einen zweiteiligen Aufbau. Man unterscheidet einen aus agglutinierten Thrombozyten bestehenden Kopfteil (weißer Abscheidungsthrombus) und einen alle korpuskulären Elemente des Blutes enthaltenden Schwanzteil (roter Gerinnungsthrombus). Für die Frage der Thrombogenese interessiert vor allem die Entstehung des weißen Kopfteils. Nach LENGGENHAGER (1948) gelangt aus den Zelltrümmern des Operationsgebietes Thrombokinin in den Kreislauf und wandelt hier eine adäquate Menge Prothrombin in Thrombin um, das zu kleinen Fibrinfällungen führt. Thrombozyten adsorbieren dieses Fibrin auf ihre Oberfläche, werden dadurch klebrig, agglutinieren und sedimentieren an Stellen verlangsamter Blutströmung. Nach APITZ (1942) führt dieselbe Gewebsthrombokinasen zu einer "initialen kleinen" Gerinnung, in deren Verlauf eine "kolloid-gelöste Vorstufe des Fibrins", das "Profibrin" entsteht, das sich auf den Thrombozyten niederschlägt und sie agglutiniert. Erst auf dem Höhepunkt der Blutgerinnung entsteht das fädige, den Abscheidungsthrombus durchziehende Fibrin. Die Agglutination der Blutplättchen ist demnach eine "Teilerscheinung der im Blut ablaufenden Gerinnungsvorgänge". JÜRGENS und BRAUNSTEINER (1950) aber konnten nachweisen, daß es sich bei der Agglutination der Thrombozyten um einen Vorgang handelt, der primär von der Fibrinbildung unabhängig ist. Erst sekundär kommt es zur Aktivierung von Thrombokinasen, die zur lokalen Fibrinausflockung und zum Gerinnungsthrombus führt. Hohe Dosen gerinnungshemmender Ersatzprodukte des Heparins oder gewisse Heparinfraktionen vermögen zwar die Fibrinbildung zu verhindern, nicht aber die Thrombozytenagglutination (JÜRGENS 1950). Elektronenoptische Bilder zeigten in Gegenwart von gerinnungshemmenden Substanzen an Thrombozytenagglutinationen, daß weder auf der Oberfläche der Thrombozyten noch in deren Umgebung strukturierte Fibrinbildung nachgewiesen werden konnte. Agglutination kann nach JÜRGENS durch die verschiedensten Noxen ausgelöst werden wie Histamin, Bakterientoxine, Eiweiße u. a. m. Die Agglutination der Thrombozyten ist also unabhängig von der Ausflockung des sog. Profibrins oder Fibrins.

B. DIE THROMBOGENESE BEGÜNSTIGENDE FAKTOREN

1. Verminderung der Blutstromgeschwindigkeit

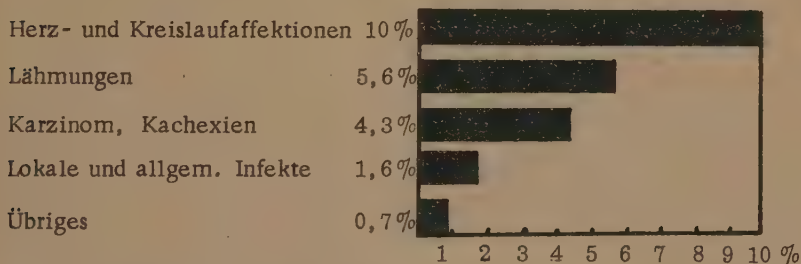
Für die Pathogenese der Thrombose werden seit Virchow im wesentlichen drei Hauptfaktoren anerkannt:

1. Verlangsamung der Blutströmung
2. Veränderungen des Gefäßendothels
3. Chemische und physikalische Änderungen der Blutflüssigkeit.

Die meisten Autoren sind sich darüber einig, daß bei der Thrombogenese alle drei Faktoren eine Rolle spielen. Welchem Faktor im einzelnen aber die größte Bedeutung zukommt, darüber gehen die Ansichten weit auseinander.

a) Kardiale Minderleistung

Vergleicht man die Häufigkeit der Thromboembolie in der inneren Medizin und nach operativen Eingriffen, so überwiegen ganz deutlich die internistischen Erkrankungen (STÄMMLER und WILHELMS 1953). Analysiert man diese näher, ergibt sich nach STAMM (1956) folgende Tabelle:



Die am häufigsten von Thrombosen gefolgtten internen Krankheiten (nach STAMM).

Herz- und Kreislauferkrankungen stehen also bezüglich der Thromboemboliefrequenz an erster Stelle. Nach SPOHN (1941) zeigten 66,2% aller an Embolie Gestorbenen Herz- und Gefäßschäden. Man ist versucht, mit v. JASCHKE (1949 a), SIGG (1957), SARTORI (1956) u. a. die veränderten hämodynamischen Verhältnisse - Stauungen im großen Kreislauf - als primär ursächlich für die Thrombogenese anzusehen. NÄGELI und MATIS (1954) bekräftigen gleichfalls diese ursächliche Bedeutung der Herzkrankheiten mit ihrer Folge für die Hämodynamik. JÜRGENS (1955) und HEINRICH (1957) weisen darauf hin, daß bei kardialer Insuffizienz nicht die Verschlechterung der intravasalen

Strömungsverhältnisse die tiefe Beinvenenthrombose erzeuge, daß vielmehr die damit verbundene Leberstauung deren primäre Ursache sei. Die Herzinsuffizienz macht Rückstauung in die Leber; damit kommt es zur Leberschädigung mit Hypoprothrombinämie (DEUTSCH und FRISCHAUF 1951). Neben dem Prothrombin ist auch Faktor V, weniger Faktor VII vermindert (JÜRGENS 1955). Diese Veränderungen lassen eine Leberparenchymschädigung, wie sie auch bei der Hepatitis epidemica zu finden ist, vermuten (JÜRGENS 1956). Da gleichzeitig die antithrombotischen Substanzen des Blutes relativ vermehrt sind, bedeutet dieser Zustand einen natürlichen Thromboseschutz. Daß trotzdem Thrombosen beobachtet wurden, halten wir für unsere spätere Beweisführung für sehr bedeutungsvoll.

Kommt es nun zur kardialen Rekompensation durch Digitalismedikation, dann entsteht häufig im Zuge der überstürzten Überkompensation Hyperprothrombinämie oft über 100% nach QUICK (1938), Hyperkoagulabilität des Blutes und damit eine Häufung von Thrombosen. SECHER (1948), WISHART und CHAPMAN (1948) vermuteten eine direkte Auslösung der Thrombose durch Digitalisierung infolge zu starker Aktivierung des Prothrombinpotentials. SPANG, KELLER und HARTERT (1952) dagegen fanden nicht die geringsten Zusammenhänge zwischen Digitalis und Prothrombingehalt des Blutes.

Eine Störung des Zirkulationsapparates kann, durch die Hand des Operateurs provoziert, am Herzen selbst wie am peripheren Gefäßsystem angreifen; beides ist sowohl durch direkte Einwirkung schädigender Agenzien an Herz und Gefäßen wie reflektorisch möglich. Alle Faktoren, die sich als Folgen der Operation oder der Narkose auswirken, greifen am augenscheinlichsten am Kreislauf an (WAGNER 1951). Während die Narkosefolgen bald überwunden sind, wirken die Operationsfolgen noch lange nach. Durch Beeinflussung des Vasomotorenzentrums wird die von REIN (1949) beschriebene ökonomische Blutverteilung stark beeinträchtigt. Vor allem sind die unteren Extremitäten, wie Temperaturmessungen der Fußsohle verglichen mit der rektalen Temperatur ergaben (KÖNIG 1931), vermehrt durchblutet infolge Gefäßdilatation. Das Operationstrauma führt zu chemisch-toxischen Veränderungen im Blut (CO_2 -Mangel, da in Narkose teilweise hyperventiliert wird) (EPPINGER 1931), toxisch wirkenden Zellzerfallsprodukten und reflektorischen Vorgängen, ausgelöst durch Schmerz, Zug am Peritoneum, Druckveränderungen im Abdomen (HOLTORFF 1957), die insgesamt periphere Gefäßdilatation bewirken (EPPINGER 1931). Die bei physiologischer Kreislaufbelastung in Kraft tretenden Kompensationsmöglichkeiten wie Mobilisierung von Depotblut, Vasokonstriktion an nicht beanspruchten Gefäßgebieten versagen (HOLTORFF 1957, ROEMER 1939).

KÖNIG (1931) hat durch Injektion von Filtraten zertrümmerter Muskulatur eine starke Blutdrucksenkung erzielt. Ähnlich sind die Vorgänge bei und vor allem nach der Operation, wenn im Verlauf von Tagen das durch die Operation und durch mangelnde Gefäßversorgung nekrotisch gewordene Gewebe langsam resorbiert wird. FREUND (1920) nennt diese Zellzerfallsprodukte "Frühgifte". Sie greifen nicht nur direkt an Herz- und Gefäßsystem an, wo sie zu einer Verminderung der Herzkraft und zu einer Gefäßdilatation führen, sondern auch zentral mit dem gleichen Erfolg (ROEMER 1939). Diese nervös-reflektorische und chemisch-toxische Dilatation der peripheren Strombahn schaltet einen beträchtlichen Teil des Blutes aus der Zirkulation aus. Ein ebenfalls nicht unbeträchtlicher Teil des Blutes bleibt in den weit geöffneten Blutdepots liegen (EPPINGER 1931). Damit ist die zirkulierende Blutmenge deutlich vermindert. TEMPLETON und FINLEY (1952) fanden eine absolute Verminderung des Blutvolumens, wobei der Plasmaverlust noch etwa 24 Stunden post operationem weiter ging. Da das Herz durch die verminderte Blutmenge, die in der Peripherie zu versacken droht, wie auch durch direkt und reflektorisch angreifende schädigende Noxen die Oberhand über die Peripherie nach und nach verliert, um so eher, wenn schon ante operationem, wie PALAZZETTI und TORSELLO (1956) zeigen konnten, in 89% der Fälle das Gesamtvolumen des Blutes unter der Norm lag bei normalem Hämatokritwert, so ergibt sich daraus ein Zirkulus vitiosus, der zur vollkommenen Stase vornehmlich in den herzfernen Gebieten der unteren Extremität führt (WAGNER 1951). In diesen Zirkulus vitiosus greifen weitere Faktoren ein. Besonders bei bettlägerigen Patienten zeigt sich ein Zwerchfellhochstand. Die Vitalkapazität sinkt nach jeder Operation stark ab und erreicht z. T. erst nach 10 - 14 Tagen ihre Normalwerte wieder (EPPINGER 1931). Verminderte Zwerchfellexkursion bedeutet gehemmten Rückfluß des venösen Blutes. Damit wird die Blutzirkulation in den unteren Extremitäten weiter verschlechtert.

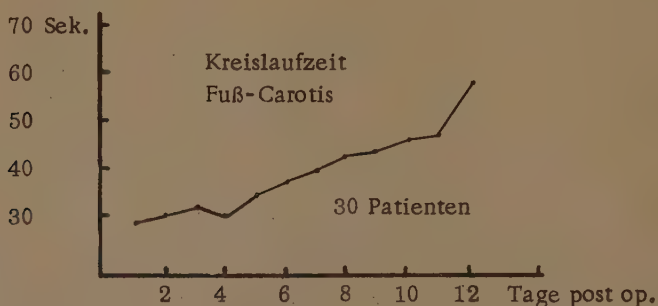
b) Postoperativer Meteorismus

Ähnlich wie an der glatten Muskulatur der Gefäßwände kommt es auch am Darm zu Tonusverlust und Hypomotilität. Sie sind bedingt teils nervös-reflektorisch durch die Manipulationen am Peritoneum und den Mesenterialwurzeln, teils psycho-reflektorisch infolge Schmerzhaftigkeit der Laparotomiewunde (SPOHN 1941). Die geblähten Darmschlingen vermindern die ohnedies schon stark verminderten Zwerchfellexkursionen noch mehr, außerdem drücken sie auf die Vena cava caudalis, vermindern den venösen Rückfluß und begünstigen so die Thrombenbildung (FREY 1933). Meteorismus verbunden mit Obstipation unterstützt nach ZSCHAU (1931) die Resorption giftiger Zersetzungsprodukte des

Darmes, die auf den Leberstoffwechsel schädigend einwirken. Über die geschädigte Leber kommt es zu Blutveränderungen, die thrombosefördernde Endothelalterationen verursachen. WESTPHAL (1927) sieht im Meteorismus als einer Störung der Motorik und Resorption des Darmes eine Alterserscheinung.

c) Inaktivität der unteren Extremitäten und mechanische Rückflußstauung

Inaktive, d.h. ruhende Organe werden weitgehend aus dem Kreislauf ausgeschaltet, um das Blut im Rahmen einer regulatorischen Kompensation (REIN 1949) bedürftigeren Organen zuzuleiten. Daraus resultiert eine ganz beträchtliche Minderdurchblutung der unteren Extremitäten. NÄGELI und MATIS (1955) bestimmten die Kreislaufzeit bei bettlägerigen Patienten und fanden eine beträchtliche Abnahme der Zirkulationsgeschwindigkeit in den unteren Extremitäten.



Abnahme der Zirkulationsgeschwindigkeit in den unteren Extremitäten bei Bettlägerigkeit (nach NÄGELI und MATIS 1955).

RÖSSLE (1937) und VOEGT (1937) fanden an der Wadenmuskulatur schwere Veränderungen im Sinne einer Degeneration und Atrophie; sie werden nicht als Ursache, sondern als Folge einer gleichzeitig vorhandenen Venenthrombose aufgefaßt, da die gleichen, z.T. noch schwerere Veränderungen gefunden wurden ohne thrombotischen Venenverschluß. MERZ (1949) führt diese Veränderungen auf Druck, der bei bettlägerigen Patienten auf die Waden ausgeübt wird, zurück. RÖSSLE (1937) und VOEGT (1937) sehen die Ursache in Zirkulationsstörungen, O_2 -Mangelangebot, Inaktivitätsatrophie oder deren Kombination. Myogene Zerfalls- oder pathologische Stoffwechselpro-

dukte könnten eine Ursache für die Entwicklung einer Wadenvenenthrombose sein. Daß diese Abbaustoffe jedoch nicht die Hauptrolle spielen, zeigt die Tatsache, daß häufig auch Beckenvenenthrombosen zu finden sind, für deren Entstehung solche Muskelstoffe nicht verantwortlich gemacht werden können (RÖSSLE). Nach RÖSSLE wird die Thrombose durch folgende drei Faktoren verursacht:

1. Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit
2. Muskelabbauprodukte
3. Veränderungen des Blutchemismus.

Bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen fiel immer wieder auf, daß die Thromben nicht wahllos bald in der rechten bald in der linken unteren Extremität, bald in den Waden-, Fuß- oder Oberschenkelvenen entstanden. ZILLIAKUS (1946), MERZ (1949) und RITTER (1926) stellten ein stärkeres Betroffensein der linken Extremität fest. Sie führten dies auf die beeengte Lage der Vena ilica sinistra zurück, die von der Arteria ilica dextra, der Arteria hypogastrica sinistra und der Arteria sacralis medialis eingekeilt wird. NEUMANN (1938) machte die Feststellung, daß im gesamten Verlauf der unteren Extremitäten die Thromboseentwicklung nicht nach Art eines Kontinuums, sondern "nach der Regel einer zusammenhängenden Segmentation" verläuft. Sie hat ihre Ursache in der Venenüberkreuzung durch Bänder, Sehnen, Knochenleisten (Lig. laciniatum, Calcaneus, Sehne des Musculus abductor hallucis, Sehnenbogen des Musculus soleus, Hiatus adductorius, Lig. inguinale). Diese Annahme wird gestützt dadurch, daß bei Patienten mit Senkfüßen häufiger segmentierte Thromben zu finden sind als bei solchen mit normalen Füßen.

Die Bedeutung der Strömungsverlangsamung in den unteren Extremitäten wird nun sehr unterschiedlich bewertet. V.JASCHKE (1949 d), SIGG (1957), SCHMID (1937) u. a. sehen in der Strömungsverlangsamung eine Hauptursache für die Thrombogenese. Sie ist die Voraussetzung dafür, daß schädigende Agenzien sich überhaupt erst auswirken können. Der Kreislauf bestimmt, wo sich die durch Fibrinadsorption klebrig gewordenen Blutplättchen niederschlagen (LENGGENHAGER 1948). Nach APITZ (1938) ist es eine "kolloidgelöste Vorstufe des Fibrins", das "Profibrin", das sich auf Thrombozyten und Endothel niederschlägt und die Agglutination am Ort verlangsamter Blutströmung begünstigt. Geformte Bestandteile des Blutes wandern aus dem Achsenstrom in die Nähe der Gefäßwand und agglutinieren infolge Klebrigkeit, Entladung usw.; es kommt zur Entmischung des Blutes (NÄGELI und MATIS 1955). Da die innersten Anteile der Gefäßwand vom Lumen her ernährt werden, muß sich eine

Schädigung der Intima bei O_2 -Mangel einstellen. In Venen mit verlangsamer Strömung kann es vor allem hinter Venenklappen zur Zusammenballung und Sedimentation von Erythrozyten kommen, zur Schlamm- und "sludging"-Bildung, die die Thrombogenese begünstigt (KNISLY, BLOCH, ELIOT und WARNER 1947). Je deutlicher die Strömungsverlangsamung, um so eher und länger können endothelschädigende Noxen einwirken. FONIO und VANNOTTI (1934) sprechen von endogenen Noxen: Änderung der Blutbeschaffenheit, postoperative Steigerung der Blutviskosität, Beschleunigung der Erythrozytensenkung, hochgradige Verschiebung der Bluteiweißkolloide nach der grobdispersen Seite hin unter Zunahme der Globuline, Störungen des Säure-Basengleichgewichtes, erhöhte Plasmalabilität, Toxine aus infektiösen Prozessen oder toxisch wirkende Zellzerfallsprodukte. NÄGELI und MATIS (1955) u. GAEHTGENS (1949) vermitteln zwischen beiden extremen Richtungen, wenn sie der Auffassung sind, daß den Strömungsverhältnissen eine wichtige Rolle zukomme, daß sie aber mehr als "Lokalisationsfaktor" fungieren, der seine volle Bedeutung erst im Zusammenhang mit einer entsprechend gesteigerten Gerinnungstendenz des Blutes gewinne.

Demgegenüber drängen sehr viele neuere Autoren, die die Thrombose in erster Linie durch Gerinnungsveränderungen des Blutes ausgelöst wissen wollen, den Faktor Blutströmung in eine Art Statistenrolle (RUNGE 1952, HARTERT 1954, REHN 1948, THIES 1953, SOERGEL 1955, PERLICK 1954, ZSCHAU 1931 und HELD 1951 b). Einige dieser Autoren versuchten durch reproduzierbare Laboratoriumsmethoden, durch Bestimmung einzelner oder mehrerer Gerinnungsfaktoren die Thrombosegefahr zu erkennen. Daß dies nur in besonders gelagerten Fällen möglich ist, wird später gezeigt.

2. Physikalisch-chemisch-biologische Blutveränderungen

a) HAVLICEKsche Theorie

Eine weitere Erklärung des Thrombosesgeschehens suchte die HAVLICEKsche Theorie zu geben. HAVLICEK (1935) ist der Ansicht, daß sich im Pfortaderblut Abbauprodukte und Giftstoffe befinden, die der Leber zur Entgiftung zugeführt werden. Gelangen diese Giftstoffe in das periphere Blut, dann kommt es zu einer Wandschädigung (die Wand der Pfortader ist an diese Stoffe angepaßt), die zur Thrombose führt. HAVLICEK hat nun präkapillare Anastomosen zwischen Vena portae und peripheren Venen, "portokavale" Venenverbindungen gefunden, durch die in der Narkose, bei Bauchpresse, Husten, Erbrechen,

Meteorismus Pfortaderblut direkt in die Vena cava gepreßt werden kann. Heute gilt die HAVLICEKsche Theorie als überwunden. DICK (1939) spritzte Pfortaderblut in die Vene des Handrückens, ohne damit jemals eine Thrombose zu erzeugen. BIEBL (1948) veröffentlichte einen Fall von ECKscher Fistel beim Menschen; dabei kam es zu keiner Thrombose, weder im Cavagebiet noch sonstwo.

b) Intravasale Fibrinausfälle

Nach LENGGENHAGER (1948) ist der Kernpunkt der postoperativen Thrombogenese die Plättchenagglutination, die den weißen Kopf des Thrombus liefert. "Ohne Plättchenagglutination keine Fernthrombose". Aus dem Operationsfeld gelangen kleine Mengen von Gewebsthrombokinin ins strömende Blut. Sie wandeln hier eine adäquate Menge Fibrinogen in Fibrin um, das spezifisch von den Blutplättchen adsorbiert wird. Diese überziehen sich mit einer dünnen Schicht Fibrin, das keine fädig-kristalline Struktur besitzt und daher von der WEIGERTschen Färbung nicht dargestellt wird, werden klebrig und verklumpen. An Orten verlangsamter Blutströmung sedimentieren sie und bilden den Abscheidungsthrampus. Gleichzeitig mit dem Fibrin werden auch kleinste Mengen Thrombin adsorbiert, das nun aus den Plättchenagglutinen herausdiffundiert und die Blutsäule zum Gerinnen bringt. Warum bekommt nicht jeder Operierte eine Thrombose?

1. besteht eine individuell verschiedene Fähigkeit, entstandenes Thrombin in der Leber abzubauen. Wird Tieren die Leber abgebunden, dann sterben sie schon nach Injektion kleiner Thrombinmengen, normale Tiere nicht.
2. Nur an Orten stark verlangsamter Blutströmung kann es zur Sedimentation von Thrombozytenagglutinen kommen.

Dazu HARTENBACH (1949): In der Kriegschirurgie übertreffen die Größe der Verwundungen und der chirurgischen Eingriffe die der Friedenschirurgie bei weitem. Schwere und schwerste Verwundungen trafen Männer wie Frauen jeder Altersstufe. Trotzdem wurde keine Zunahme der Thromboembolie festgestellt.

Nach neuesten Erkenntnissen muß die Kritik bereits bei der Annahme, die Agglutination sei ein Gerinnungsvorgang, einsetzen.

c) Bluteiweißveränderungen, Veränderungen der Ladung der korpuskulären Blutelemente

Jede Operation bringt vielseitige Regulationsmechanismen in Gang, die sich

auch an den Veränderungen der Serumproteine nachweisen lassen. GRUNDMANN und FISCHER (1953) finden am 1. bis 2. postoperativen Tag ein Absinken der Albumine, eine Vermehrung der γ - und α -Globuline, während die β -Globuline ziemlich konstant bleiben. MARGGRAF (1955) konstatiert die gleichen Bluteiweißveränderungen, jedoch bis zum 6. postoperativen Tag. Desgleichen MARGGRAF und HINRICHS (1952), EPPINGER (1931), EWERBECK und LOHMANN (1954) und ZETTEL und KNEDEL (1952). Ebenso zeigt das Fibrinogen eine bis über den 6. postoperativen Tag hinausgehende Vermehrung (MARGGRAF 1955). Typisch sind nach BAUER (1947) die mit einer Verkürzung der Gerinnungszeit einhergehenden thrombometrischen Veränderungen, die teilweise bis zu 100% betragen. Diese Festigkeitszunahme weist auf einen postoperativ vermehrten Fibrinogengehalt des Blutes hin, der zu einer stärkeren Fibrinfällung führt. Auch ROEMER (1955) bestätigte diesen Fibrinogenanstieg im Anschluß an die Operation, der bis zum 10. postoperativen Tag anhält. Nach HIDALGO, FOWELL und RALLS (1952) zeigt das Plasmafibrinogen beim Kaninchen nach Narkose, Schock und leichter Operation keine Veränderungen, nach mittelschwerem Gewebstrauma leichten, nach schwerer Gewebsschädigung steilen Anstieg des Plasmafibrinogens. Diesen unmittelbar an die Operation anschließenden Serumproteinveränderungen stehen ähnliche Veränderungen der Plasmazusammensetzung nach 10 - 14 Tagen gegenüber, die nach GRUNDMANN und FISCHER (1953) eine andere Ursache haben: Erhöhter Eiweißbedarf im Rahmen der Heilungsphase.

Die Tatsache, daß besonders die Albuminfraktion und die γ -Globulinfraktion des Plasmas nur allmählich wieder zur Norm zurückkehren, findet ihre Erklärung in den Untersuchungen von BENNHOLD (1953): Nach Plasmaverlust werden die β -Globuline nach einem Tag, die α -Globuline nach 1 1/2 Tagen, die γ -Globuline nach 3 Wochen, die Albumine nach 4 Wochen wieder zur Norm ergänzt.

STÜRMER (1950) fand auch in den ersten 4 Tagen des Wochenbetts eine Verminderung der Serumalbumine zusammen mit einem Anstieg der Globulinfraktion, die im Verlauf von etwa 20 Tagen zur Norm zurückkehrten.

Ähnliche regelmäßig wiederkehrende Schwankungen im Eiweißbild des Blutes zeigten sich im Rahmen des Menstruationszyklus. Das leitet nun zu der Frage über nach dem Ort der Steuerung dieser Plasmaproteinschwankungen. Enzephalographien veränderten zwar den Blutzuckerwert im Sinne eines Anstiegs, ebenso kam es regelmäßig zu einer Leukozytose, das Albumin-Globulinverhältnis zeigte jedoch keine über die normalen Schwankungen im Tagesrhythmus hinausgehende Veränderung. Nach EWERBECK und LOHMANN (1954) ist dem-

nach ein in der Wand des dritten oder vierten Ventrikels gelegenes Bluteiweiß-regulationszentrum unwahrscheinlich.

STÜRMER (1950) und BENNHOLD (1953) sprachen sich wegen des schnellen Ersatzes der Bluteiweißkörper und wegen der zyklusabhängigen Schwankungen für eine zentrale Regulation aus, ebenso GRUNDMANN und FISCHER (1953) auf Grund von Serumproteinsteigerungen nach Commotiosyndrom. Die Untersuchungen von ZETTEL und KNEDEL (1952) ergaben Bluteiweißschwankungen bereits intra operationem. Diese Schnelligkeit der Fluktuation läßt sich nach ihnen nur durch eine zentralnervöse Steuerung erklären. Desgleichen SCHULZ (1953 b), der im Verlauf von wenigen Stunden bei Pneumoniekranken im Rahmen der ersten Phase einer "vegetativen Gesamtumschaltung" einen Anstieg des Fibrinogens feststellen konnte, der das Doppelte des Normalwertes betragen kann.

Diese Serumproteinveränderungen haben nun mannigfache Konsequenzen. Die Vermehrung der grobdispersen Eiweißkörper führt zu Ladungsveränderungen der korpuskulären Elemente des Blutes, die eine beschleunigte Senkung der Erythrozyten und der Thrombozyten verursachen (ZSCHAU 1931, NEUDA 1952 b, EPPINGER 1931 und STÄMMLER und WILHELMS 1953). Nach ASCHOFF (1938) ist die Verschiebung des Albumin-Globulinquotienten von Bedeutung für die Agglutinabilität der Blutplättchen. Bei Zuständen mit erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit, zu denen neben den Infektionen, Tumoren u. a. auch die postoperativen Serumproteinveränderungen zählen, fanden KNISELY, BLOCH, ELIOT und WARNER (1947) in den Mesenterialgefäßen beim Tier und in den Konjunktivalgefäßen beim Menschen Zusammenballungen von Erythrozyten zu kleinen Klümpchen. Die Erythrozyten senken sich bei bettlägerigen Patienten in den großen horizontalverlaufenden Venenstämmen nach unten, "sludge-formation", über die hinweg sich mit etwas größerer Geschwindigkeit das Plasma bewegt. Damit ist noch keine Thrombose entstanden, die Thrombogenese aber begünstigt. LENGGENHAGER (1948) stellte fest, daß der Thrombuskopf meist an der tiefsten Stelle der Vene seinen Sitz hat.

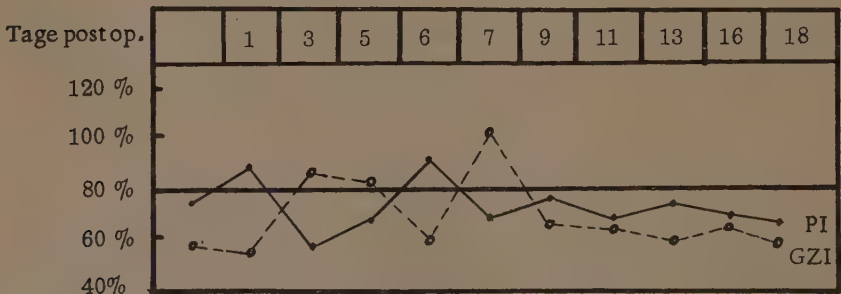
d) Atmung - Blutgerinnung

Wie oben schon erwähnt, sinkt nach Operationen infolge Bettlägerigkeit, Wundschmerz, Meteorismus und Narkoseschäden des Atemzentrums die Vitalkapazität bedeutend ab (EPPINGER 1931). Stark mit Kohlensäure angereichertes Blut greift nach v. KAULLA (1946) in die Reaktion der Thrombinbildung aus Thrombokinasen und Prothrombin beschleunigend ein. Die Blutgerinnung wird sowohl durch die Lungen- wie durch die Geweusatmung beeinflusst. Hyper-

ventilation verlängert die Gerinnungszeit des Blutes, arterielles Blut gerinnt langsamer als venöses. Ebenso kommt es bei gesteigerten Oxydationsprozessen in vivo wie in vitro z.B. Hyperthyreose, O₂-Einatmung bzw. O₂-Durchströmung zu einer merklichen Verlängerung der Gerinnungszeit. Entgegengesetzte Vorgänge wie Hypothyreose, Thiourazil-Gaben, CO₂-Durchströmung bzw. CO₂-Einatmung erzeugen eine deutliche Verkürzung der Gerinnungszeit. Im Mechanismus der Blutgerinnung spielen demnach oxydative und oxydoreduktive Prozesse eine große Rolle (PALOS 1955). "Zwischen Blut und Geweben besteht ein die Gerinnung beeinflussendes dynamisches Gleichgewicht". Daraus erklärt sich nach PALOS auch der Zusammenhang, daß in Gefäßgebieten mit verlangsamter Blutströmung häufig Thromben entstehen. Diese Verlangsamung macht durch die hohe O₂-Ausnutzung von seiten der Gefäßintima Hypoxämien und Hypoxien, die die Thrombosierung begünstigen. Atmung, Kreislauf und Blutgerinnung sind demnach eine funktionelle Einheit (PALOS).

e) Prothrombinveränderungen

Ähnlich den postoperativen Schwankungen des Fibrinogens und des Albumin-Globulinquotienten zeigt auch der Serumprothrombinspiegel mehr oder weniger charakteristische Veränderungen. Nach REHN (1948) kommt es unmittelbar nach der Operation zu einer leichten Hypoprothrombinämie. Im Verlauf des 2. postoperativen Tages steigt der Prothrombinspiegel über die Norm an, sinkt während des 3. - 5. Tages stark ab, gefolgt von einem neuerlichen Anstieg um den 5. - 6. Tag.



Legende: PI: Prothrombinindex GZI: Gerinnungszeitindex

Das postoperative Verhalten von Prothrombin und Gerinnungszeit (nach REHN 1948).

Der 4. - 8. Tag ist nach REHN (1948) die kritische Zeit der Thrombogenese. Fast zu der gleichen Tabelle kommt HALSE (1950).

GIESE (1949) und SILVERMAN (1948) beobachteten im Anschluß an Operationen regelmäßig eine Verkürzung der Blutungs- und Gerinnungszeit. Die Zeit, bis der Ausgangswert wieder erreicht wurde, schwankt nach ihnen zwischen 10 Tagen und 3 Wochen. Das Maximum der Gerinnungsverkürzung lag zwischen dem 4. - 8. Tag. Nach SOERGEL (1955) besteht kurz vor der Operation eine Hyperprothrombinämie, die am 1. und 2. postoperativen Tag in eine Hypoprothrombinämie umschlägt; bis zum 6. Tag erfolgt dann ein Wiederanstieg bis zu übernormalen Werten. WIMHÖFER und HARTERT (1951) fanden am 2. und 8. postoperativen Tag einen subnormalen Prothrombinindex, ihrer Ansicht nach auffallend die Zeit, in die unter hohem Prothrombinverbrauch die Manifestation einer Thrombose oder einer Embolie fällt. Zu ganz anderen Ergebnissen kommen RUNGE und HARTERT (1953). Die Gerinnungsverhältnisse des Blutes sind bis zum 7. Tag post operationem als normal zu bezeichnen; erst vom 7. - 14. Tag kommt es zu einer starken Gerinnungsbeschleunigung, die nach einigen Tagen der Normalisierung am 20. Tag erneut auftritt. RUNGE und HARTERT stehen damit im Widerspruch zu anderen Autoren und betonen darum die Individualität jedes postoperativen Verlaufes.

Um die oben angegebenen, nahezu gesetzmäßigen postoperativen Prothrombinveränderungen nachzuprüfen, stellte SCHWENZER (1953) bei 135 Patientinnen die Gerinnungszeiten und Prothrombinwerte kurvenmäßig fest. In 35% bekam er uncharakteristische Kurven, in 65% ließ sich ein immer wiederkehrendes Verhalten der Blutwerte nachweisen.

Wie für die Schwankungen der Serumproteinwerte von den meisten Autoren eine zentrale Regulation angenommen wird, so auch für das Prothrombin. Nach ACHENBACH und BROBEIL (1953) kam es auf experimentelle Luftenzephalographie hin zu deutlichen Schwankungen des Prothrombinspiegels. Sie vermuten von gewissen Hirnzentren ausgehende nervöse Impulse, die auf die Prothrombinsynthese der Leber einwirken sollen.

Im Verlauf des Monatszyklus fanden FUKAS und ADRIANOS (1952) rhythmische regelmäßige Schwankungen, die von den Genitalhormonen abhängig gemacht werden. In der ersten Zyklushälfte bleibt die Gerinnungszeit normal, in der zweiten kommt es zu einer Verkürzung mit Hyperprothrombinämie. Auffallend bei amenorrhöischen Frauen: Bei diesen ist die Gerinnungszeit im Vergleich zu eumenorrhöischen Frauen bedeutend verlängert: Hypothrombinämie. Gonadotropes Hormon experimentell gegebenerzeugt Hyperprothrombinämie.

Nach FERRARIS (1953) und GAEHTGENS (1949) besteht ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Blutgerinnung und Ovarialfunktion. Vermehrte Gelbkörpertätigkeit (Prämenstruum, Gravidität) macht Beschleunigung der Blutgerinnung mit Hyperprothrombinämie. SPOHN (1941) sah von 135 Thromboembolien 82% in der prämenstruellen Phase und zur Zeit der Menstruation auftreten.

f) Hypophyse - Nebennierenrinde

Bei Sektionen fiel auf, daß eine beträchtliche Zahl der an Thromboembolie Gestorbenen Veränderungen an der Nebennierenrinde zeigte. CHWALLA (1955) fand unter 290 obduzierten Embolien 25% Nebennierenrinden-Hyperplasien und bei 2262 Sektionen von Patienten mit den verschiedensten hyperadrenalen Symptomen eine Emboliehäufigkeit von 23%. Bei Patienten mit hypoadrenalen Symptomen lag die Häufigkeit des Thromboemboliegeschehens deutlich unter dem Durchschnitt. Da zudem noch bei Patienten, die mit ACTH oder Cortison behandelt worden waren, ebenfalls eine Zunahme der Emboliehäufigkeit zu konstatieren war, sind Zusammenhänge zwischen Nebennierenrinden-Funktion und Thromboembolie offensichtlich. Auch Kliniker fanden diese Abhängigkeit. UNGAR (1955) erlebte unter ACTH-Behandlung eine deutliche Zunahme der Embolien. Nach CHWALLA liegt die Thromboemboliefrequenz bei primärer wie sekundärer Hyperfunktion der Nebennierenrinde weit über dem sonstigen Durchschnitt. Dieselben Befunde waren auch bei gewissen Erkrankungen zu erheben (bestimmte Fälle von Diabetes, essentielle Hypertonie, Fettsucht, Cushing-Syndrom): Überdurchschnittliche Emboliefrequenz.

Nach CHWALLA erhöhen Cortison und ACTH die Gerinnbarkeit des Blutes. Wie diese erhöhte Gerinnbarkeit zu erklären sei, darüber existieren verschiedene Ansichten: ACTH und Cortison beeinträchtigen das fibrinolytische System, die gerinnungsfördernden Faktoren treten in den Vordergrund und leiten die Thrombose ein (UNGAR). ACTH und erhöhte Glucocorticoidproduktion führen zu einem Plättchenanstieg. Das Maximum von 40 - 50% über dem Ausgangswert wird am 1. postoperativen Tag erreicht und fällt im Laufe der 2. bis 3. Woche wieder auf die Normalwerte ab (HARTENBACH 1956). BELLER (1954) postuliert ein Regulationssystem ACTH-Heparin. Eine vermehrte ACTH-Ausschüttung führe zur Heparininaktivierung, wodurch das Gleichgewicht im Gerinnungssystem gestört sei. ACTH-Ausschüttung mit nachfolgender Thrombose sei die Antwort des Organismus auf den operativen Eingriff.

PAYLING-WRIGHT (1955) machte Versuche am Kaninchen: Durch Thrombininjektion wurden Thromben gesetzt. Die Thromben bei unbehandelten Kaninchen brauchten zu ihrer Rekanalisation 8 Wochen. Unter Antikoagulantien be-

trug die Dauer bis zur vollkommenen Rekanalisation 3 - 4 Wochen. Wurde der Thrombus durch ACTH-Gaben beeinflusst, dann war die Organisation auch 3 Wochen nach der Thrombusentstehung noch gänzlich unvollständig; es ließen sich noch keine aus dem Endothel aussprossenden Fibrozyten erkennen. ACTH mit Antikoagulantien führte trotz deutlicher Verlangsamung der Organisation schon nach 2 Wochen zu einer *restitutio ad integrum*.

Die Glucocorticoidausscheidung nun zeigt eine direkte Abhängigkeit von der Schwere des operativen Eingriffes. Die Steigerung der Glucocorticoidproduktion kann das zwei- bis zwölffache des Ausgangswertes betragen. Das Maximum wird am 1. - 2. postoperativen Tag erreicht; dann ist der operative Stress überwunden und die Werte kehren im Laufe des 4. - 8. Tages wieder zur Norm zurück (HARTENBACH 1956). Wie sich diese Glucocorticoidvermehrung in den Rahmen der "vegetativen Gesamtumschaltung" (HOFF 1950) oder in das "Adaptationssyndrom" (SELYE 1951) einfügt, wird später zu erörtern sein.

3. Gewebeschädigung

a) Endothelalteration, Allergie, Phlebosklerose

Im Zuge der überaus wichtigen Erkenntnisse, die auf dem Gebiete der Gerinnungschemie des Blutes in den letzten Jahren gewonnen wurden, sind die übrigen für die Thrombogenese wichtigen Teilfaktoren stark in den Hintergrund getreten. Besonders am Rande wird die Frage der Endothelalteration behandelt. Gegen die Endothelalteration als Ursache der Venenthrombose spricht sich LENGGENHAGER (1948) aus: Bei Hirnoedemen werden hochprozentige Traubenzuckerlösungen intravenös injiziert, ohne daß dabei Thromben entstehen. Weiter zeigen die Venenthromben keinen zirkulären Aufbau; bei Endothelläsionen vom Blute ausgehend müßten die Thromben von der Wand her zirkulär nach der Mitte wachsen, dagegen sind sie meistens der tiefsten Stelle der Venenwand aufgelagert. Nach Thrombusausräumung kommt es ebenfalls selten zu einer Neubildung (LANGE 1938, KULENKAMPFF 1938). REHN (1947 a) mißt dem Endothel an der Entstehung der Thrombose wenig Bedeutung bei: Trotz ausgedehnter Gefäßtransplantationen in der Kriegs- und der reparativen Friedenschirurgie wurde keine Vermehrung der Thrombosen gesehen. Gemäßigter drückt sich IMDAHL (1957) aus, wenn er sagt, daß man, da man mit einer einseitigen Betrachtung der Gerinnungsfaktoren des Blutes nicht zum Ziele kam, die Beziehungen zwischen Blut und Gefäßwand stärker berücksichtigen müsse.

FONIO und VANNOTTI (1934) schädigten mit Hilfe von Diathermiestrom eine

Froschzungenkapillare. An der geschädigten Stelle kam es zur Anlagerung von Thrombozyten, die gegen das Lumen vorwuchsen. Hatte das Häufchen eine bestimmte Größe erreicht, wurden auch Erythrozyten und Leukozyten in den Thrombus einbezogen, bis das Gefäß von einem roten Thrombus verschlossen war. Ebenso führte die Ätzung einer Vene mit Höllenstein in wenigen Minuten zur Plättchenagglutination (RIBBERT 1912). An einem quer durch die Vene gespannten Faden schlug sich in gleicher Weise ein Plättchenthrampus nieder. Es ist nach RIBBERT eine bestimmte Oberflächenbeschaffenheit des Endothels notwendig, sollen die Thrombozyten nicht haften bleiben. Es gibt jedoch Gefäßkrankheiten, die zu einer erheblichen Veränderung der Gefäßwand führen. Daß es nicht in jedem Fall zur Thrombose kommt, liegt an den Strömungsverhältnissen in den betreffenden Gefäßen; Thrombozyten, die festzuhaften im Begriffe sind, werden vom Blutstrom mitgerissen (RIBBERT 1912, FONIO und VANNOTTI 1934). Daß bei einer Thrombose das Gefäßendothel so selten Veränderungen in seiner Zellstruktur zeigt, schließt keineswegs Veränderungen in der Feinstruktur aus (KOLLER 1949).

Wie empfindlich das Endothel vor allem auf O_2 -Mangel reagiert, zeigen Versuche von O'NEILL (1947), wo es nach Ausschaltung der Vasa vasorum in den größeren Venen während 40 Stunden zu einer vollständigen Zerstörung und Desquamation des Endothels kam. Diese Versuchsbedingungen machte NEUDA (1952b) zur Grundlage seiner Thrombosetheorie: Die größeren Venen des Unterschenkels haben einen dem aufrechten Gang des Menschen angepaßten arterienähnlichen Wandaufbau. Die Intima der Arterien wird vom Lumen aus weitgehend mit Sauerstoff versorgt. Bei Venen reichen die Vasa vasorum bis in die Intima. Vor allem die Gegend der Venenklappen ist reich an solchen Gefäßen. Ist nun der Blutgehalt der Venen stark vermindert und fällt beim Liegen der hydrostatische Druck weg, dann stellt sich die Venenwand enger und drosselt die Vasa vasorum. Der daraus resultierende O_2 -Mangel schädigt das Endothel, führt zu einer Änderung der Grenzflächenbeschaffenheit und begünstigt die Plättchenagglutination. Stauungen des Blutstromes reichen für Ernährungsstörungen der Gefäßendothelien bereits aus (BECKERMANN, JÜRGENS und SCHUBERT 1954). Die Änderung der Blutgerinnung ist zwar wichtig für die Thrombogenese, doch ohne Endothelschädigung keine Thrombose (FONIO und VANNOTTI 1934): Bei intaktem Endothel führte die Injektion einer 3%-igen Thrombinlösung niemals zu einer Thrombose. Auch nach Bluttransfusionen werden in der Regel keine Thrombosen beobachtet, obwohl dabei Thrombokinasen und Prothrombin in massiven Mengen in die Blutbahn gebracht werden.

Weiterhin kann das Endothel durch zahlreiche im Blut kreisende Stoffe geschä-

digst werden. Diese Noxen gelangen als Bakterientoxine bei infektiösen Prozessen, aus zerfallenden Tumoren, durch Resorption von Hämatomen oder Nekrosen aus dem Operationsbereich als toxische Eiweißzerfallsprodukte in die Blutbahn und wirken auf die Gefäßintima als Erfolgsorgan schädigend ein (HALSE 1953, ZSCHAU 1931, HOLTORFF 1957, v.JASCHKE 1949 a, RITTER 1928 und HENSCHEN 1955). ZSCHAU (1931) fand diese Endothelveränderungen (Vermehrung von Zellkernen, Quellung der Endothelzellen, Abschlüpfung) vornehmlich an Stellen verminderter Strömungsgeschwindigkeit und vor Venenklappen. HENSCHEN (1955) und RITTER (1926) sprechen von Gefäßwand und Blut als einer funktionellen Einheit. Als Abkömmlinge des Mesoderms zeigen alle Endothelien je nach Lokalisation keine prinzipiellen, nur graduelle Unterschiede. Sie haben wie die Zellen des retikulo-endothelialen Systems die Fähigkeit der Resorption, der Speicherung, der Phagozytose und der Vermehrung bewahrt. Demnach reagieren sie auf äußere Reize, sobald das Maß ihrer jeweiligen physiologischen Toleranzbreite überschritten ist, mit Quellung, Vakuolisierung, Phagozytose, Proliferation bis zur Nekrose. Damit ist die Grenzschicht Blut - Endothel gestört, und es kommt zur Anlagerung von Blutbestandteilen (RITTER 1926).

Von mancher Seite wurden diese Endothelalterationen auch als eine allergisch-hyperergische Reaktion auf alle möglichen Noxen aufgefaßt (RAPPERT 1955, HOLTORFF 1957). Die chirurgische Durchtrennung des Gewebes führt zum Kontakt zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit. Es kommt dabei zur Antigen-Antikörperreaktion, die eine erhöhte Agglutination der Blutplättchen zur Folge hat (NEUDA 1952 a). Gegen die ganze Allergie-Frage wendet sich ASCHOFF (1938), wenn er sagt, daß eine allergische Reaktion am gesamten Endothel unwahrscheinlich ist, da die akute Thromboendokarditis, das klassische Beispiel von Endothelallergisierung, so gut wie nie mit der Spontanthrombose zusammenfällt.

Die im Verlaufe des Alterns zunehmenden Umbauvorgänge vor allem in den Gefäßen der unteren Extremität wurden gleichfalls für die Thrombogenese mitverantwortlich gemacht. BÜRGER (1954) und KÜHN (1951) fanden einen vermehrten Einbau nichteiweißhaltigen Materials, Cholesterin und Calcium. Sie nennen diesen Prozeß altersbedingt infolge langjähriger Beanspruchung.

b) Potentialveränderungen der Gefäße

Alle Gewebe des lebenden Organismus zeigen auf Grund ihrer speziellen Stoffwechseleigentümlichkeiten zu ihrer Umgebung ein ganz bestimmtes elektrisches Spannungsgefälle. Diese Potentialverhältnisse versuchte man auch an normalen und pathologisch veränderten Gefäßen ausfindig zu machen. SAWYER, DEUTSCH

und PATE (1955) fanden an normalen Gefäßen bei normalen Blutverhältnissen eine Potentialdifferenz zwischen Intima und Adventitia nahe bei Null, wobei die Intima negativ geladen war. Bei einer Thrombose kam es fast regelmäßig zu einer Umkehr des Potentialgefälles von 5 - 15 mV. Wurde ein verletztes Gefäß negativ geladen, dann resultierte daraus eine verzögerte intravasale Thrombusbildung. Danach ist die elektrische Ladung der Intima bei thrombotischen Prozessen von Bedeutung.

Diese Veränderung der Potentialdifferenz deutete RITTER (1926) als Ausdruck einer durch schädigende Noxen vom Blut her verursachten Stoffwechselstörung der Endothelzellen. Das Blut zeigt unter normalen Verhältnissen neutrale, das Gewebe saure Reaktion. Zwischen beiden besteht also ein bestimmtes Potentialgefälle. Oxydative Prozesse führen bei genügendem O_2 -Angebot im intermediären Stoffwechsel bis zu der schwachsauren CO_2 . Bei O_2 -Mangel sind die oxydativen Vorgänge herabgesetzt, es entstehen saure Zwischenprodukte. Daraus resultiert eine Änderung der Potentialdifferenz im Bereich der Grenzschicht, die die Anlagerung korpuskulärer Elemente des Blutes begünstigt. Die Thrombusbildung folgt also den "physikalisch-chemischen Grenzflächengesetzen" (RITTER 1926).

c) Narkose, Operation, Entgiftung

Die Wirkung der Narkose- und Operationsfolgen auf den Kreislauf haben wir schon erwähnt. Hier interessieren vor allem die Zusammenhänge zwischen Narkose und Blutgerinnung, Schwere der Operation und zu erwartenden Komplikationen.

Nach MARGGRAF (1955) beeinflusst die Narkoseart die Blutgerinnung, besonders die Narkosearten, die eine partielle oder totale Sympathikolyse (Spinalanaesthesie) machen, nicht nur während ihrer Wirkungsdauer, sondern auch weit in den postoperativen Verlauf, in dem sie eine z. T. erhebliche Vermehrung körpereigener gerinnungshemmender Substanzen bewirken; es handelt sich vornehmlich um das Heparin, das mit dem Thrombin-Coinhibitor als Thrombininhibitor wirkt. RITTER (1955) ist der Ansicht, daß die Thromboembolie nichts mit einer speziellen Narkoseschädigung zu tun hat, daß die Narkose nie als Selbstzweck vorgenommen wird und sich ihre Auswirkungen von denen des Eingriffes selbst wohl kaum trennen lassen.

Je nach Schwere des operativen Eingriffes werden mehr oder minder große Gewebspartien sofort zerstört. Ein weiterer Teil wird durch die Gefäßligaturen aus dem ernährenden Kreislauf ausgeschaltet und verfällt ebenfalls der asepti-

schen Nekrose. Aus diesem Wundgebiet gelangen nun Zellzerfallsprodukte resorptiv in den Kreislauf. KÖNIG (1931) glaubt, darin die Ursache für die Blutveränderungen und Kreislaufschäden erblicken zu müssen; denn Kernzerfallsprodukte aus Gewebsextrakten in den Kreislauf gebracht, ergaben die gleichen charakteristischen Blutveränderungen mit Blutdrucksenkung. Nach LENGGENHAGER (1948) ist diese Kernzerfallswirkung identisch mit der Wirkung des Thrombins bzw. Prothrombins, ja Kernzerfallsprodukte sind nichts anderes als Thrombin bzw. Prothrombin. Hierfür sind die ersten 4 - 5 postoperativen Tage maßgeblich. Danach fließt kein Thrombokinin mehr ins Blut (LENGGENHAGER 1955). Damit stimmt zwar die Häufigkeitsverteilung der Thrombose, die in den ersten 8 postoperativen Tagen ein Maximum zeigt, überein, sie ist aber nicht selten bis zum 30. postoperativen Tag beobachtet worden (SOERGEL 1955).

Diese operativen Traumen mit nachfolgenden Heilungsprozessen, die als sterile Entzündung mit der Beseitigung von Zelltrümmern, Exsudaten und Hämatomen imponiert, führen nach PROBST, SCHUMACHER und MÜLLER (1958) zu den oben erwähnten Blutveränderungen, die am 3. - 6. Tag ihr Maximum erreichen. In die gleiche Zeit fällt auch der Anstieg der Stickstoffausscheidung im Urin (v. HALLER 1949). Der Rest-N im Serum ist ebenfalls vermehrt (HARTENBACH 1956). An dieser Erhöhung sind nicht nur Harnstoff, Harnsäure, Kreatin, Kreatinin und Aminosäuren beteiligt, sondern auch höhermolekulare Peptid- (Polysaccharid-) Symplexe und Nukleinsäuren (PROBST, SCHUMACHER und MÜLLER 1958). In der α_2 -Globulinfraktion wurden Stoffe, Proteinabbau- produkte, gefunden, die die Permeabilität der Gefäße erhöhen, auf die Endothelien einwirken, Temperatursteigerungen und Leukozytenvermehrung bewirken und den Blutdruck senken, Reaktionen, die postoperativ festzustellen sind (DILLON, COOPER und MENKIN 1947, MACKAY, MILES, SCHACHTER und WILHELM 1953). Kapillarendothelien sind besonders empfindlich gegen Extrakte und Autolysate körpereigener und körperfremder Eiweißspaltprodukte, die Permeabilität für Plasmakolloide wird gesteigert und die Plasmaalbumine wandern ins Gewebe, vornehmlich ins Operationsgebiet ab (LINDENSCHMIDT 1948).

Die Menge der ins Blut einströmenden Eiweißabbauprodukte und die durch sie bewirkten Veränderungen und Reaktionen zeigen nun eine deutliche Abhängigkeit von der Schwere des operativen Eingriffes (PROBST, SCHUMACHER und MÜLLER 1948); SEULBERGER, DÖRING und PETERS (1952) konnten das klar nachweisen. Sie untersuchten das "gewebeschonende Operieren" in seiner Bedeutung für die postoperativen Reaktionen und Komplikationen. Sie unterscheiden zwei Gruppen von Operateuren (eine dritte Gruppe wurde wegen des zu klei-

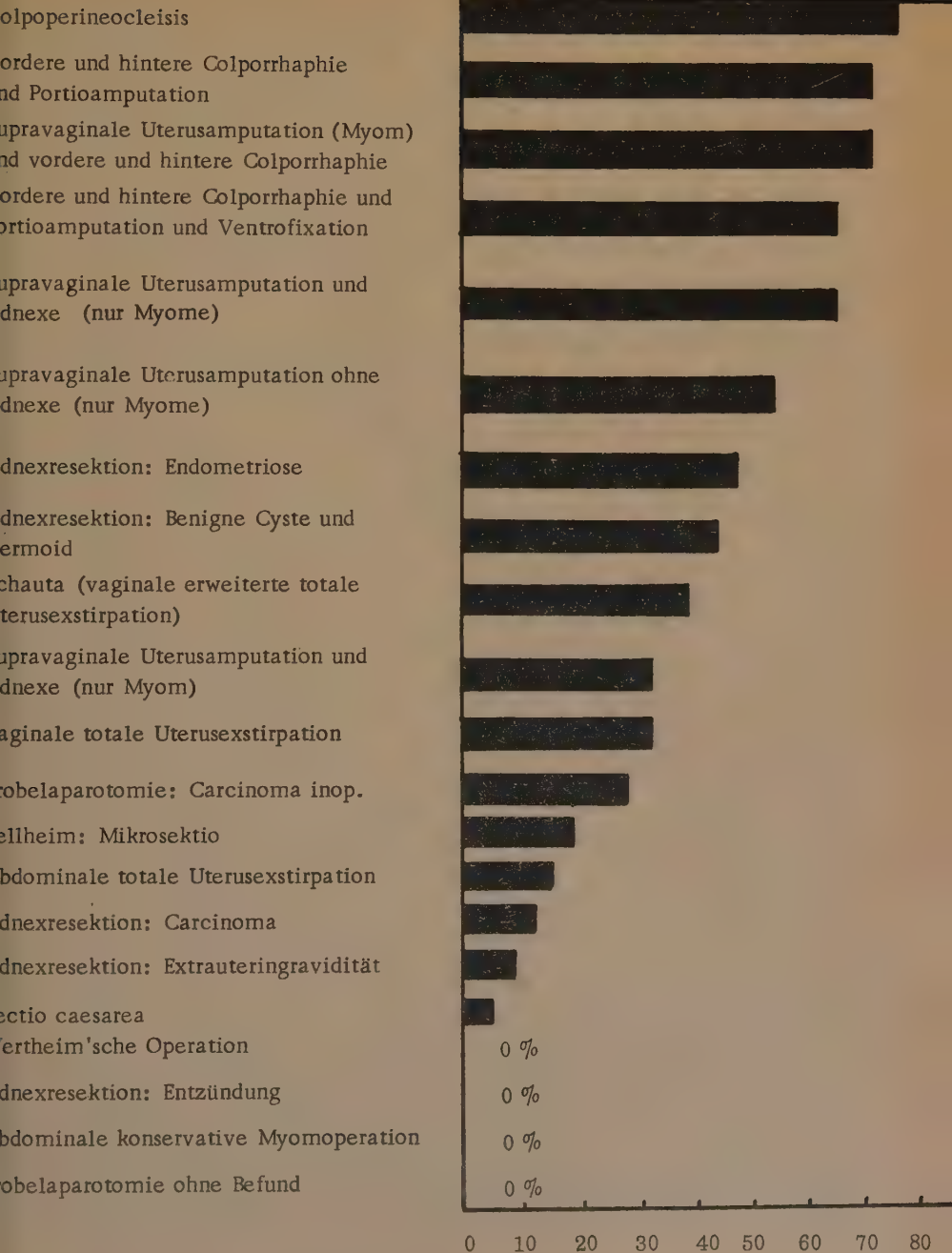
nen Zahlenmaterials nicht berücksichtigt): 1. Operateure, die jeden Eingriff sorgfältigst und gewebeschonend ausführen. 2. Operateure, die sehr großzügig arbeiten, Inhaber zeitlicher Rekorde im Operieren. Die Unterschiede in beiden Gruppen bezüglich postoperativer Komplikationen sind ganz offensichtlich. Komplikationen wie Nahtinsuffizienz, gestörte Wundheilung infolge schlechter Gefäßversorgung, Pneumonie, Bronchitis, postoperatives Fieber, Kreislaufversagen, Peritonitis, Totalmortalität wie Mortalität auf die einzelnen Komplikationen verteilt sind in der 1. Gruppe wesentlich seltener und verlaufen harmloser als in der Gruppe 2. Bezüglich der Thromboembolie nehmen die Verfasser ein ähnliches Verhalten an, ohne es allerdings wegen zu kleinen Zahlenmaterials statistisch sichern zu können. Je weniger gewebeschonend operiert wird, je mehr Zellzerfallsprodukte in den Kreislauf gelangen, um so größer der "gesetzte Reiz", um so häufiger die Zahl der Komplikationen. Nicht nur die Schwere der Operation, auch die Operationsart hat vor allem hinsichtlich des Thromboemboliegeschehens eine große Bedeutung. Nebenstehend eine Tabelle nach MERZ (1949), die die Thrombosegefährdung in absteigender Häufigkeit zeigt.

Nach STAMM (1956) und WELTMANN und WETTERDAL (1947) liegen die Myom- und Prolapsoperationen bezüglich Thromboemboliefrequenz ebenfalls an der Spitze. Die Unterschiede liegen einmal begründet in der Größe des Eingriffs, zum anderen in der Zusammensetzung des Krankengutes, bei dem diese Operation in der Regel vorgenommen wird (RITTER 1955). Die Schwere der Gewebszerstörung und möglicherweise auch die Operationsart bestimmen die Menge der in die Blutbahn gelangenden Eiweißzerfallsprodukte. Je länger und in je höherer Konzentration sie darin kreisen, eine um so schädigendere Wirkung auf Endothel, Kreislauf und Regulationszentren des Zentralnervensystems werden sie ausüben (HOLTORFF 1957, v. JASCHKE 1949 a, SEULBERGER, DÖRING und PETERS 1952). Daraus erhellt die große Wichtigkeit einer möglichst schnellen Entgiftung durch die Leber und einer baldigen Eliminierung durch die Niere (WAGNER 1951).

4. Endogene Faktoren

a) Rasse, Konstitution, Vegetativum, vegetative Labilität

Im Rahmen des gesamten thromboembolischen Geschehens verstehen wir unter Rasseeigentümlichkeit die Fähigkeit oder Neigung einer größeren Gruppe von Menschen auf endogene wie exogene thrombosebegünstigende Faktoren mit ei-



Anteil der postop. tödl. Lungenembolie an der Mortalität verschiedener Operationskategorien (nach MERZ 1949).

ner manifesten Thrombose zu reagieren oder davor geschützt zu sein. So ist MERZ (1949) der Meinung, daß zu wenig auf rassebedingte Einflüsse geachtet würde. Nach BONNE (1938) ereignen sich unter den Eingeborenen von Niederländisch-Indien nur ausnahmsweise tödliche Lungenembolien. Europäer zeigen die gleiche Thromboemboliefrequenz wie in Europa, während die Eingeborenen nur selten davon betroffen werden. Wie eine Rasse einen gewissen im Erbgut verankerten Thromboembolieschutz genießen kann, ebenso zeigt der Einzelmensch konstitutionell bedingte Besonderheiten, die ihn auf bestimmte Einflüsse in thrombophiler oder thrombophober Weise reagieren lassen. Der Dreh- und Angelpunkt in diesem ganzen Komplex ist das Vegetativum, das in konstitutioneller-erbbedingter Besonderheit in elastischem Spiel und Gegenspiel nervöser, hormonaler und humoraler Kräfte stereotype Reaktionen wiederholen kann, die Thromboseschutz oder Thrombosenigung bedeuten. Diese konstitutionelle Besonderheit kann so stark ausgeprägt sein, daß diese Patienten in einer dauernden Thrombosegefahr leben. Nur so ist es überhaupt möglich, von einem "Typus embolicus" (REHN 1957) zu sprechen. Andererseits ist die Tatsache bemerkenswert, daß Menschen nach Operationen oder schweren Verletzungen Thrombosen erleben, zu einem späteren Zeitpunkt jedoch schwerste Verletzungen und Operationen komplikationslos überstehen. Die Thrombose ist also nach HENSCHEN (1955) nicht an eine dauernd fortbestehende und wirksame "thromboplastische Konstitution" gebunden. Sie ist vielmehr die Folge einer thrombosemachenden "Situationslage". Eine gestörte Fermentlage des Blutes zusammen mit störenden Einflüssen von seiten des zentralen und autonomen Nervensystems, des Endokriniums und der Leber schafft die "thromboplastische Konstellation". Daß aber gerade diese "gestörte Fermentlage" und die "störenden" = vorher selbst gestörten "Einflüsse von seiten des zentralen und autonomen Nervensystems" der Ausdruck einer ganz bestimmten in der Konstitution verankerten Reaktionsweise auf äußere Einflüsse ist, leitet zu der Frage über, wie denn der Organismus auf Einflüsse der verschiedensten Art reagiert. Bei Belastungen des Körpers (Operation, Fieberzustände, Angst u. a. m.) kommt es zu einem "Stoß ins vegetative System". Man beobachtet bei dieser "vegetativen Gesamtumschaltung" (HOFF 1955) in der Regel eine erste sympathikotone Phase, auf die eine parasympathikotone Phase folgt. Die erste Phase ist ein "Schockstadium" mit Sympathikotonuserhöhung, ACTH-Ausschüttung, Ausschüttung von Glucocorticoiden, Temperatur-, Puls-, Leukozytenanstieg, Zunahme der Fibrinolyse u. a. m. In der zweiten Phase erfolgt die "Gegenregulation" mit Parasympathikotonuserhöhung, Temperatur-, Puls-, Leukozytenabfall, Aktivierung der Mineralocorticoide, Hemmung der Fibrinolyse, Zunahme der Globuline, des Fibrinogens, erhöhte Blutsenkungsge-

geschwindigkeit, Verkürzung der Gerinnungszeit, Neigung zur Gerinnung. Parasympathikotonuserhöhung macht Weiterstellung der peripheren Gefäße und damit periphere Strömungsverlangsamung (HOFF 1950). Traumen wie Narkose, Operation, Infektion u. a. m. sind also "Reizfaktoren", die über das Zwischenhirn und die Hypophyse auf die Nebenniere wirken (ZETTEL und KNEDEL 1952). Das übergeordnete Zentrum ist das Zwischenhirn (HOFF 1952). Diese Belastungen führen zu typischen, gesetzmäßig gesteuerten Reaktionen, in ihrer Gesamtheit als "vegetative Gesamtschaltung" bezeichnet. Nervöse, hormonale und humorale Faktoren sind daran beteiligt, die dienzephal wie von der Peripherie her ausgelöst werden können. Die vegetative Gesamtschaltung läßt sich aufzeigen am Blutdruck (JÜRGENS 1952), an Blutbildveränderungen und Veränderungen des Blutchemismus. Die Globulinzunahme und der Albuminabfall, Teilfunktionen jenes Anpassungsprozesses (PROBST, SCHUMACHER und MÜLLER 1958), ist ein eintöniges, stereotypes Bild, das viele Krankheitszustände zeigen: Infektionen, Störungen der inneren Sekretion, maligne Tumoren, operative Belastungen u. a. m. (GRUNDMANN und FISCHER 1953). Dabei ist es jedoch entscheidend, in welcher Tonuslage sich das Vegetativum befindet (HOFF 1952). Nach dem "Wilder'schen Ausgangswertgesetz" (1931) kann der gleiche Reiz verschiedene Reaktionen des vegetativen Systems auslösen, je nach der Phase, in der sich das Vegetativum befindet. Im Zustand normaler Erregungsbereitschaft und normaler Erregungslage kommt es zu dem oben angeführten biphasischen sympathikotonen-vagotonen Reaktionsablauf. Im Zustand gesteigerter Reaktionslage, im Anschluß an einen stärkeren unspezifischen Reiz, im Rahmen eines Infektes, einer operativen oder traumatischen Belastung, bei Schreck und Angst, psychischen Alarmzuständen oder einer anderen stärkeren vegetativen Belastung kann es nicht nur zu einer Verstärkung der normalen Reaktion, sondern sogar zu einer Umkehr ins Gegenteil, zu einer "paradoxen Reaktion" kommen (PERLICK 1955). In einer Phase extremer Erregungslage sind die regulatorischen Veränderungen besonders deutlich ausgeprägt. Hier besteht eine besondere Bereitschaft zu "Umkehrreaktionen".

Auf einen Organismus auftreffende Reize müssen, sollen sie eine bestimmte Reaktion auslösen, diesen reaktionsbereit finden. Diese Reaktionsbereitschaft hat einmal eine konstitutionelle Grundlage, zum anderen aber kann sie im Rahmen des "Adaptationssyndroms" (SELYE 1951) erst geschaffen werden. Stress greift in das System Hypophyse-Nebennierenrinde ein. Die vermehrt gebildeten Hormone wirken teils entzündungshemmend (Glucocorticoide), teils entzündungsfördernd (Mineralocorticoide), jedenfalls antagonistisch. Durch diesen doppelten Mechanismus kann das Adaptationssyndrom den Ver-

lauf der Reaktion des Körpers auf ganz verschiedene Pathogene an den verschiedensten Körperstellen beeinflussen. Es hängt also von den die Körperreaktion bestimmenden Hormonen ab, ob eine Krankheit sich entwickelt oder nicht. Krankheit ist Entgleisung des Adaptationssyndroms.

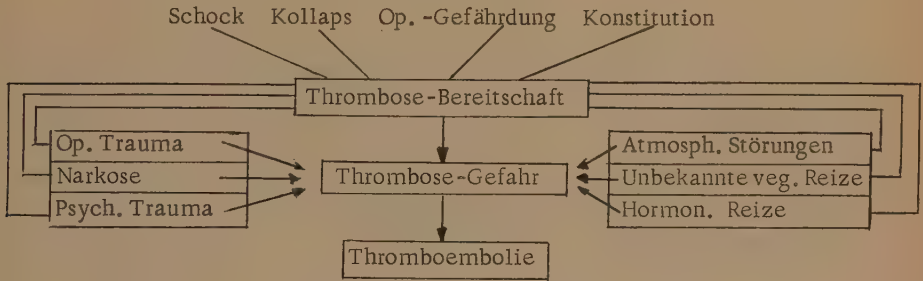
Wichtig ist nun, daß im Rahmen der vegetativen Gesamtumschaltung und des Adaptationssyndroms auch die Blutgerinnungsfaktoren eine Änderung erfahren. In der ersten Phase der vegetativen Gesamtumschaltung kommt es zur Steigerung des Sympathikotonus und damit zur Verminderung der Blutgerinnungsfaktoren und Erhöhung des fibrinolytischen Systems. In der zweiten Phase erfolgt die Gegenregulation (REHN 1957, HALSE und QUENNET 1948):

Sympathischer Reiz	_____	Hypoprothrombinämie
Vagus-Reiz	_____	Hyperprothrombinämie

Nach REHN (1957) ist die Thromboembolie eine "krankhafte Entgleisung der Blutgerinnung". Wie für zahlreiche andere Funktionen des Körpers ist auch für den Gerinnungsvorgang eine zentrale Steuerung vorhanden. Es ist nun möglich, in dieses komplexe Gefüge neurovegetativer und neurohormonaler Regulationen durch äußere und innere Faktoren einzugreifen. Dem entspricht auf der einen Seite ein vermehrtes Abgleiten in die Thromboembolie, auf der anderen Seite Embolieschutz. Normalerweise stehen dem Körper bei Belastungen Kompensationsmöglichkeiten zur Verfügung. Andererseits kann es bei Regulationsstörungen infolge Krankheit, Labilität, zu langer Belastung zu akuten Störungen im neurovegetativen System der Gerinnungsfaktoren kommen. Es resultiert daraus nicht nur eine Erhöhung des Gerinnungspotentials, sondern damit konform geht ein Versagen des fibrinolytischen Systems. Beide Systeme sind vom Vegetativum abhängig (HALSE 1953). Die Thromboembolie ist für REHN (1947b) ein rein vegetatives Problem.

Es gibt nun ganz bestimmte Konstitutionstypen, die mit besonderer Vorliebe zu fehlerhaften, ja zu paradoxen Umkehrreaktionen neigen. Es sind nach REHN (1957) Menschen mit Fettleibigkeit (Typus thromboembolicus), Kreislauf labilität oder vegetativer Dystonie (SEULBERGER, PETERS und DÖRING 1952). Vegetativ labile Menschen zeigen ausgesprochene Schwankungen in ihrem Prothrombingehalt (HALSE und QUENNET 1948). ACHENBACH und BROBEIL (1953) sahen den Prothrombingehalt des Blutes in wenigen Minuten ansteigen, in anderen Fällen jedoch auf die gleichen äußeren Reize hin abfallen. Sie machen dafür eine individuelle, vegetative Konstellation verantwortlich, die die Richtung der Prothrombinbewegung bestimmt. Diese konstitutionell bedingte "Thromboembolie-Bereitschaft" kann in eine "Thromboembolie-Gefahr" übergehen durch Traumen wie Operation, Geburt, Infektion,

hormonale Reize u. a. m. (REHN 1947 a). Alle diese Einflüsse greifen am Gerinnungsregulationszentrum, dem Zwischenhirn an, von wo die Impulse zur Hypophyse, zur Nebennierenrinde und zu anderen innersekretorischen Organen weitergeleitet werden.



Thrombosebereitschaft - Thrombosegefahr (nach REHN 1947 a).

b) Alter, Geschlecht, vorausgegangene Thrombosen

Der Faktor "Alter" hat in der Erörterung der Thrombogenese schon oft eine große Rolle gespielt. Nach WELTMAN und WETTERDAL (1947) besteht zwischen Alter und Thrombose keine Abhängigkeit. Dagegen steigt nach SARAFOFF (1930), HILLEMANN (1951) und MERZ (1949) die Thrombosefrequenz mit zunehmendem Alter der Patienten. WENZL und KÜHLMAYER (1951) konstatieren ein Absinken der Thrombosefrequenz jenseits des 7. Lebensjahrzehnts. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen SEULBERGER, PETERS und DÖRING (1952): Ansteigende Frequenz bis zum 6. Lebensjahrzehnt. Jenseits des 70. Lebensjahres ist die Gefährdung geringer. Sie machen das Nachlassen der Keimdrüsentätigkeit (zwischen dem 45. bis 55. Lebensjahr) dafür verantwortlich. Die Zeit des Klimakteriums ist geradezu durch vegetative Labilität ausgezeichnet, ein Faktor äußerster thrombogenetischer Wirksamkeit. SEULBERGER, PETERS und DÖRING (1952) stellen vier Typen von Menschen auf, die sich infolge ihres altersabhängigen vegetativen Biotonus durch differente Ansprechbarkeit und Reaktionsweise auszeichnen: Menschen unter 40 Jahren mit erhöhtem Sympathikotonus, Menschen zwischen 40 und 60 Jahren, die eine Ausgeglichenheit zwischen Sympathikotonus und Vagotonus zeigen, Menschen um das 70. Lebensjahr mit erhöhtem Vagotonus und Menschen jenseits des 80. Lebensjahres gegen Reize weitgehend unempfindlich, die nur geringfügige Pendelausschläge nach beiden Seiten zeigen. Diese im Laufe des Lebens sich ändernde Reaktionslage wird

verursacht durch die gleichsinnige Umstellung des neurohormonalen Regulationsmechanismus, der zu einem bedeutenden Teil an die Keimdrüsentätigkeit geknüpft ist. Diese "verminderte Reaktionsfähigkeit des alternden Organismus bedeutet aber mangelhafte Abwehrkraft". Stärkere Traumen können nicht mehr kompensiert werden. So fanden SEULBERGER, DÖRING und PETERS (1952) in ihren Untersuchungen über das "gewebeschonende Operieren" in seiner Bedeutung für postoperative Reaktionen und Komplikationen eine mit zunehmendem Alter immer deutlicher werdende Häufung aller Komplikationen bei gleichen Operateuren, vor allem aber bei Operateuren der 2. Gruppe, wie oben ausgeführt.

Bei der großen thrombogenetischen Bedeutung des Fibrinogens erscheint die Feststellung wichtig, daß mit zunehmendem Alter der Fibrinogengehalt des Blutplasmas ansteigt, die fibrinolytische Aktivität dagegen abnimmt (SCHULZ 1953 a). Scheinbar im Widerspruch dazu ist die Gerinnungszeit des Blutes im Alter beträchtlich verlängert, obwohl das Prothrombinpotential gleich bleibt. Eine Erklärung gibt SCHULZ (1955), der eine Abnahme der Plasma-Thrombokinaseaktivität feststellte. HALSE und NATUSCH (1949) fanden ebenfalls eine Verminderung der Hirn-Thrombokineseaktivität beim älteren Menschen. Die Zahl der Thrombozyten wurde bei physiologischen Schwankungen in einer 24-Stundenperiodik (GOLDECK, HERRNRING und RICHTER 1950) bis ins hohe Alter hinein gleichbleibend gefunden (ARNETH 1939). Aus zahlreichen Arbeiten geht hervor, daß zwar kein Alter von der Embolie verschont bleibt, die höheren Lebensalter aber eine ausgesprochene Bevorzugung zeigen (SARAFOFF 1930). WERTHEMANN und RUTISHAUSER (1955) finden einen markanten Anstieg um das 50. Lebensjahr, der sich noch bis ins 8. Lebensjahrzehnt weiter steigert. Nach BRASS und SANDRITTER (1949) trafen von 1232 fulminanten Lungenembolien 72% jenseits des 50. Lebensjahres, nach GEISSENDÖRFER (1935) bei 1215 fulminanten Lungenembolien 66,9% jenseits des 50. Lebensjahres ein. SPOHN (1951) fand gleichfalls eine Steigerung der Emboliegefährdung mit zunehmendem Alter mit einem Maximum im 7. Lebensjahrzehnt; 71,3% aller Lungenembolien ereigneten sich nach dem 50. Lebensjahr.

Nicht nur das höhere Alter, auch das weibliche Geschlecht wird von der Thromboembolie bevorzugt. Das Ereignis der Thromboembolie trifft nach SARAFOFF (1930) Frauen dreimal häufiger als Männer. BRASS und SANDRITTER (1949) errechneten die Zahl 1,79.

Eine früher durchgemachte Thrombosekrankheit muß nicht unbedingt bei günstiger Gelegenheit von einer neuerlichen Thrombose gefolgt sein. Erinnert sei aber an die rassischen und konstitutionellen Faktoren, die sich als thromboti-

sche Prädisposition auswirken können. So besteht bei Patientinnen mit früheren Thrombosen erhöhte Thromboemboliegefahr (WETTERDAL 1955, WELTMAN und WETTERDAL 1947, RITTER 1955).

5. Exogene Faktoren

a) Meteorologische Einflüsse, Wetter, Klima

Daß manche Krankheiten unter dem Einfluß meteorologischer Erscheinungen stehen, ist seit langem vermutet und als sicher anzunehmen. Eine Beeinflussung der Thrombose ist schwer festzustellen, da der Zeitpunkt ihres Beginns fast nie genau zu fixieren ist. Die Erkennung etwaiger Zusammenhänge ist daher wohl nur für das zeitlich exakt festlegbare Ereignis der Embolie möglich.

BERG (1953) hat in 4241 autoptisch gesicherten Fällen von Lungenembolie für Westdeutschland keinen Zusammenhang mit meteorologischen Erscheinungen finden können. STÄMMLER und WILHELMS (1953) kommen für das Gebiet Aachen zu dem gleichen Schluß. Umfangreiche Statistiken zeigen übereinstimmend, wie gering der Einfluß verschiedener Wetterlagen ist. MERZ (1949) nennt eine wetterbedingte Prophylaxe "illusorisch", vor allem da die Häufigkeit der postoperativen Thromboembolie zur Zeit gefährlicher Wetterlagen, die doch eine häufige Erscheinung sind, nur in sehr geringen Grenzen schwankt. BICKENBACH (1951) vermittelt mit der Feststellung, daß die postoperative Thromboembolie in den einzelnen Landstrichen verschieden sei und von solchen landschaftlichen, d.h. klimatischen Einflüssen abhängt.

Von manchen Autoren sind Warmfronten, Kaltfronten, Okklusionen und Föhn-durchgänge als Verursachung eines embolischen Schubes verantwortlich gemacht worden. Diese Trennung ist nach SANDRITTER und BECKER (1951) nicht notwendig, da allen diesen atmosphärischen Störungen ein kombinierter Absink- und Hebungsvorgang zugrunde liegt. Fettleibige, adipöse Menschen werden ganz besonders bei diesen Großwetterlagen von Lungenembolie befallen. Thrombosen kommen bei Adipösen nur doppelt so häufig vor wie bei normal genährten Menschen, die Verschleppungstendenz aber ist bei Adipösen achtmal so häufig. Adipöse und Wohlgenährte erfahren bei Wetterstörungen viermal häufiger eine Embolie als Schlechtgenährte (SANDRITTER und BECKER 1951).

HENSCHEN (1955) findet eigentümlich das Auftreten der Thromboembolie in "Saisonwellen". Er macht neben meteorologischen auch kosmische Einflüsse und elektromagnetische Wechselladungen in der Ionosphäre dafür verantwort-

lich. Desgleichen REIMANN-HUNZICKER (1942), die einen Vergleich anstellen zwischen der Sonnenfleckenkurve mit ihrem sinusoidalen Verlauf und den Kurven der Emboliehäufigkeit; sie finden eine weitgehende Übereinstimmung. An Embolietagen ist die durchschnittliche magnetische Störung der Ionosphäre größer als an den Vor- und Nachtagen. Wie BERG (1948), so halten auch REIMANN-HUNZICKER solare Einflüsse für wahrscheinlich. Sie finden eine Häufigkeit an fulminanten Lungenembolien bei Kulmination von Tätigkeitsherden im Zentralmeridian der Sonne: Erhöhte Embolietodesfälle 5 - 2 Tage nach vermehrter Neuentstehung von Sonnenflecken. Dagegen findet man häufig und ziemlich übereinstimmend die Notiz, daß Gewitterlagen eine Zunahme der postoperativen Fernthrombose verursache (BERG 1948, HALSE und QUENNET 1948). Diese mehr oder weniger gesicherten meteorologischen und kosmischen Faktoren wirken nun nicht als "meteorologische Situation" im einzelnen, vielmehr ist entscheidend die Reaktionsweise des Individuums im Einzelfall. FISCHER (1953) formuliert das so: "Der bioklimatische Faktor ist nicht an ein bestimmtes Geschehen fixiert. Art und Verlauf der von ihm bewirkten Symptome sind nicht in ihm, sondern in der Reaktionsform des betreffenden sensiblen menschlichen Organismus begründet."

Vermittler zwischen den auf den Organismus einwirkenden Faktoren und dessen Reaktionen ist das vegetative Nervensystem (HALSE und QUENNET 1948, SANDRITTER und BECKER 1951). Das Vegetativum greift unmittelbar in den Blutgerinnungsstatus und in die Kreislaufregulationen ein. Nach CURRY (1948) wirkt Warmluft im Sinne gesteigerten Sympathikotonus = Hypoprothrombinämie, Kaltluft im Sinne gesteigerten Vagotonus = Hyperprothrombinämie.

b) Ernährung, Adipositas

Aus vielen die letzten 50 Jahre umfassenden Kurven der Thromboemboliefrequenz ist ein deutlicher wellenförmiger Verlauf mit typischen Maxima und Minima ersichtlich. Tiefpunkte fallen in die Zeit des ersten und zweiten Weltkrieges (WERTHEMANN und RUTISHAUSER 1955, SCHLÜTER und VENTURINI 1953) und die Zeit unmittelbar danach (HEYNEMANN 1949 a). Verantwortlich dafür wird die Mangelernährung gegen Ende und nach den beiden Weltkriegen gemacht, besonders der starke Rückgang der Adipositas (HEYNEMANN 1949 a). Maxima der Thromboemboliefrequenz gehen zusammen mit Zeiten wirtschaftlichen Aufschwunges: Nach der Inflation 1924 und nach der Währungsreform 1948 (HILLEMANN 1951). Daß nach KÖNIG (1950) ein alimentärer Faktor ursächlich daran beteiligt ist, erhellt nach HEINRICH (1957) aus der Tatsache, daß eine Thromboemboliezunahme vornehmlich in kriegs-

beeinflußten Ländern festzustellen war. BERG (1954) sieht die Ursache in einer zu fettreichen, vor allem kalorischen Überernährung, KÖNIG (1950) in einer zu eiweißreichen Kost. Nach BRASS und SANDRITTER (1949) fallen die Gipfelpunkte der Emboliehäufigkeit in Zeiten guten Ernährungszustandes, die Tiefpunkte in Zeiten schlechter allgemeiner Ernährungslage. Sie konnten mit HILLEMANN (1951) zeigen, daß mit zunehmendem Körpergewicht auch die Emboliefrequenz ansteigt. Zieht man zum Vergleich andere Länder möglichst mit klimatisch bedingter kalorienarmer Ernährung heran, stellt man mit MAURIZIO und MALAGAMBA (1955) fest, daß in Italien die Thromboemboliefrequenz wesentlich geringer ist als in Deutschland, der Schweiz, Österreich und in den skandinavischen Ländern.

THOMASCHECK (1951) konnte statistisch nachweisen, daß der schlechte Ernährungszustand der Berliner Bevölkerung in den Jahren 1946 - 1949 einen wesentlichen Einfluß auf die Todesursachen hatte. In dieser Zeit schwankten die Zahlen der an Infektionskrankheiten Gestorbenen zwischen 3,1‰ und 7,3‰, der an Embolie Verstorbenen zwischen 0,0‰ und 2,0‰. Nach Aufhebung der Blockade und den sofort einsetzenden Ernährungsverbesserungen sank die Zahl der an Infektionskrankheiten Gestorbenen auf 0,6‰, die an Embolie Gestorbenen aber stieg auf 4,5‰ an.

Statistisch konnte auch eine monatliche Frequenzschwankung festgestellt werden. In der ersten Jahreshälfte lag die Thromboemboliehäufigkeit höher als in der zweiten. MERZ (1949) macht die fett- und damit kalorienreichere Ernährungsweise in der kalten Jahreszeit dafür verantwortlich.

Nicht nur der Ernährungszustand ist maßgeblich für die Gipfelpunkte, sondern auch die zunehmende Vergreisung in der Nachkriegszeit (GEISENDÖRFER 1935). Die jüngeren Jahrgänge sind zum großen Teil auf den Schlachtfeldern geblieben, so daß sich das statistische Material aus zunehmend älteren und damit thromboemboliegefährdeten Patienten rekrutiert.

Für die Tatsache der Vermehrung der Thromboembolie in der Nachkriegszeit nimmt SELLHEIM (1929) einen generellen, die ganze Bevölkerung, Mann und Frau treffenden Faktor an, da die Thromboemboliefrequenz bei beiden Geschlechtern gleichmäßig anstieg, das Verhältnis bei beiden gleich blieb. Er nimmt eine Beeinflussung des Herzens und des Gefäßsystems durch die Entbehrungen und Nöte des Krieges an. SELLHEIM spricht von "Hungerherz", "Überanstrengungsherz", "Kriegsentsbehierungsherz". Dieser klinisch latente Herzschaden kann dann bei einer operativen Belastung plötzlich manifest werden und über Kreislaufstörungen zur Thromboembolie führen.

Obduktionsstatistiken lenken oft die Aufmerksamkeit auf die Adipositas, die unter den an Embolie Verstorbenen eine ziemlich erhebliche Verbreitung zeigt. Im Sektionsmaterial von STÄMMLER und WILHELMS (1953) ist sie mit 21% vertreten, ein wichtiger Faktor also, der auf hämodynamische Einflüsse in der Thrombogenese hinweist. Während WELTMAN und WETTERDAL (1947) in Übergewicht und Adipositas keine thrombosebegünstigenden Faktoren erkennen, finden SEULBERGER, PETERS und DÖRING (1952) nicht nur beim zu gut genährten, sondern auch bei Menschen in schlechtem Ernährungszustand eine hohe Thromboemboliebegünstigung; sie ist bei normal Genährten ein Minimum.

Interessant ist die Feststellung von LASCH und SCHIMPF (1956), daß nach Fettverfütterung eine deutlich verkürzte Gerinnungszeit des Blutes resultiert; die Prothrombinaktivität nimmt zu, Faktor VII wird vermehrt und das Serumantithrombin in seiner Wirksamkeit vermindert. Für die Verkürzung der Gesamtgerinnungszeit wird die Aktivitätszunahme der Thrombokinase verantwortlich gemacht.

Bemerkenswert ist weiter die auf kleine Distanz regional so verschiedene Thromboemboliefrequenz, wie sie uns von REHN (1955) für Freiburg und Ettenheim, einem kleinen Landstädtchen 35 km nördlich von Freiburg, mitgeteilt wird. In Freiburg ist die Embolie ein häufiges, in Ettenheim ein sehr seltenes Vorkommnis. REHN führt diesen Embolieschutz auf den hohen Kalkgehalt des Trink- und Konsumwassers zurück. Auch dem hohen Jodgehalt des Wassers wird ein Einfluß auf die Blutgerinnung zugeschrieben.

c) Vorausgegangene Geburten

Bezüglich Erhöhung der Thromboemboliegefährdung nach vorausgegangenen Geburten wurden keine klaren Ergebnisse gewonnen. MERZ (1949) läßt die Frage offen, ob Mehrgebärende in steigendem Maße thrombosegefährdet seien, obwohl seine Statistik eine solche Annahme aufdränge. WELTMAN u. WETTERDAL (1947) fanden keinen Zusammenhang zwischen früheren Schwangerschaften und postoperativer gynäkologischer Thrombosebereitschaft.

II. ANTIKOAGULANTIENPROPHYLAXE -

ANTI KOAGULANTIEN THERAPIE

Seit man in die komplizierten Zusammenhänge der physiologischen Blutgerinnung tieferen Einblick gewonnen hat, ist man bestrebt, auch die thromboembolischen Zustände von dieser Seite aus anzugehen und einer Lösung näherzubringen. Die Entdeckung von Substanzen, die in das innerste Gefüge der Blutgerinnung eingreifen, leitete eine neue Ära der Thromboembolieprophylaxe und -therapie ein. Dabei ist zu beachten, daß die Anwendung der Antikoagulantien, Heparin, Heparinoide und Dicumarine ein unbiologisches Verfahren ist, mit der Herabsetzung der Blutgerinnung unter das normale Maß. Daß trotz erzielter Hypokoagulabilität des Blutes immer noch Thromboembolien auftreten und daß trotz Antikoagulantien nie das Ideal einer "emboliefreien Chirurgie" (REHN 1947 a) zu erreichen sein wird, wird später erörtert.

Zuvorderst kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die Antikoagulantienprophylaxe tatsächlich Erfolge zu verzeichnen hat. An dieser Stelle muß aber mit Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß eine "konservative" Prophylaxe, wenn sie richtig und konsequent durchgeführt wird, zu den gleichen günstigen Ergebnissen führen kann (v.J ASCHKE 1949 a, BUSCHBECK 1951 b, WAGNER 1951, HOLTORFF 1957, STAMM 1956 u. v. a.).

Vielen Autoren hat sich die Anwendung von Antikoagulantien bewährt. Sie stellen durchweg eine Verbesserung der Erfolge gegenüber den früheren "konservativen" Maßnahmen fest (KOLLER 1951, WIMHÖFER und HARTERT 1951, HANSEN 1956, MALAGAMBA 1954, SOERGEL 1955, BOURG und PUNDEL 1954, SCHEDEL und SKIBBE 1949).

SOERGEL (1955) konfrontierte zwei Gruppen von gynäkologisch operierten Patientinnen. 990 in Gruppe I wurden "konservativ" behandelt. Das Resultat: 55 Thromboembolien = 5,56%. Von 1000 Patientinnen in Gruppe II wurden 201 (= 20,1%) nach gründlicher Untersuchung elektiv mit Antikoagulantien prophylaktisch behandelt. Das Resultat: 37 (= 3,7%) Thromboembolien, von denen aber nur 4 Thrombosen trotz Antikoagulantien entstanden waren: 0,4%.

Die Ergebnisse von RUNGE und HARTERT (1955): Bei 8961 Operierten von 1933 - 1950 ereigneten sich unter "konservativer" Thromboseprophylaxe (Blutegel und Kompressionsverbände!) 3,57% Thrombosen, 0,4% tödliche Embolien. Von 1951 - 1954 wurde bei 1755 Operierten systematisch mit An-

tikoagulantien behandelt: 1,99% Thrombosen, 0,11% tödliche Embolien. Zwischen 1951 und 1954 standen nach RUNGE und HARTERT (1955) 1338 Patientinnen unter einer Behandlung mit Antikoagulantien. Unter diesen Mitteln kam es zu 4 Thrombosen und 15 nicht tödlichen Lungenembolien! Auf dieses Ergebnis wird später zurückzukommen sein.

Nach Auswertung der Sektionsprotokolle aller seit 1948 an der Klinik Verstorbenen hat PURSCHKE (1956) drei Zweijahresgruppen gebildet; den ersten beiden Zweijahresgruppen ohne Antikoagulantienprophylaxe wurde eine dritte gegenübergestellt, in der eine gezielte postoperative Prophylaxe mit gerinnungshemmenden Mitteln durchgeführt worden war:

	1. Zweijahresgr. 1. 6. 1948 - 1. 6. 1950. Kons. Prophyl.	2. Zweijahresgr. 1. 6. 1950 - 1. 6. 1952. Kons. Prophyl.	3. Zweijahresgr. 1. 6. 1952 - 1. 6. 1954. Prophyl. mit Anti- koag.
Anzahl der Sektionen	241	252	246
Davon tödl. postop. Lungenembolien	11 = 4,56%	15 = 5,95%	3 = 1,22%
Anzahl der operat. Eingriffe in diesem Zeitraum	3365	4227	3865
Verhältnis der postop. Lungenembolien zur Anzahl der op. Eingriffe	0,33%	0,36%	0,08%

"Konservative" Prophylaxe - Antikoagulantienprophylaxe (n. PURSCHKE 1956).

Die Thromboemboliesterblichkeit sank demnach nach Einführung einer gezielten Antikoagulantienprophylaxe um rund 40%.

In Helsinki und vor allem in Schweden wird seit 1943 prophylaktisch und therapeutisch eine systematische Antikoagulantienprophylaxe getrieben. Aus

der Tabelle geht hervor, daß im Sabbatsbergsjukhuset/Stockholm die Frequenz der tödlichen Embolie von 3,1‰ 1922 - 1942 auf 1,3‰ 1943 - 1947 und die entsprechenden prozentualen Anteile an der Gesamtmortalität von 13,8‰ auf 11,8‰ zurückgingen. Was die Naisenklinikka/Helsinki betrifft, so wurde kein erkennbarer Fortschritt erzielt, da in den Jahren 1943 - 1947 der prozentuale Anteil der Embolien an der Gesamtmortalität sogar anstieg. Dabei ist erwähnenswert, daß auch vor der Antikoagulantienära in Schweden und Finnland die Thromboembolie etwa zweimal seltener auftrat als in der Schweiz (MERZ 1949). Die Ergebnisse sind also nicht besser trotz Antikoagulantien als in der Schweiz, wo seit 1943 folgende Thromboembolieprophylaxe getrieben wird: Präoperative, intern-medizinische Untersuchung und eine entsprechende Vorbereitung der Patienten, weiter diätetische und gymnastische Maßnahmen mit Schmid'scher Lagerung.

Postoperative Mortalität 1922 - 1948. Nur größere Operationen.

	Naisenklinikka Helsinki		Sabbatsbergsjukhuset Stockholm		Frauenspital Basel	
	1935-42	1943-47	1922-42	1943-47	1922-42	1943-48
Übrige Ursachen	9,4‰	8,2‰	9,5‰	4,3‰	7,7‰	5,0‰
Infektionen	5,7‰	3,6‰	9,8‰	5,4‰	5,6‰	2,4‰
Embolien	2,5‰	2,4‰	3,1‰	1,3‰	7,2‰	2,1‰

Vergleiche zwischen den postop. gynäkolog. Mortalitätszahlen in Helsinki, Stockholm, Basel von 1922 - 1947/48 (Zahlenwerte in ‰ nach MERZ 1949).

PURSCHKE (1956) erlebte ohne prophylaktische Antikoagulantienbehandlung: 5,95% tödliche Embolien, mit Antikoagulantien: 1,22%.

Ein Teil der Antikoagulantien wirkt über den Leberstoffwechsel auf den Prothrombingehalt des Blutes. Hier erhebt sich die wichtige Frage, wie tief denn nun der Prothrombinwert zu senken sei, um eine genügend hohe thromboseverhütende Gerinnungsverminderung des Blutes zu erreichen. MATIS (1953), THEDERING (1955), THIES (1955), KOLLER und JAKOB (1953) und IMDAHL (1957) sind der Ansicht, daß der Prothrombinwert unter 30% Quick gesenkt werden müsse. Nach SCHWENZER (1953) und GOLDHAMMER (1951) genügt für die Prophylaxe eine Senkung des Prothrombinwertes auf 30 - 40%, nach FETZER (1952) 25 - 40%. BRUZELIUS (1945) kam bei einer großen

postoperativen Behandlungsserie mit Dicumarol mit einer Senkung zwischen 30 - 50% aus. Eine Senkung auf 40-60% hält RÖTTGER (1951) für genügend; damit wird einerseits noch ein ausreichender Thromboseschutz gewährleistet, auf der anderen Seite werden den postoperativen Heilverlauf störende Blutungen weitgehend eingeschränkt. SMITH (1950) dosierte die Antikoagulantien sehr konservativ und schonend und glaubt, daß bei einer Senkung auf 70 - 90% die Zahl der thromboembolischen Komplikationen reduziert würde. Ein interessantes Experiment machte SCHWALM (1951): 510 Patientinnen wurden alternierend mit Dicumarol behandelt. Er erlebte bei den behandelten Patientinnen 1 Thrombose gegenüber 10 bei den nichtbehandelten. Dabei wurde der Prothrombinwert nie unter 80% gesenkt. Fortlaufende Prothrombinkontrollen fielen weg. Damit ist nahezu die ganze mögliche Skala der Prothrombinwerte durchexerziert, wobei jeder Wert zwischen 20 und 90% Quick für genügend und ausreichend angesehen wird.

Da man in der heutigen Antikoagulantienära vielerorts den Veränderungen einzelner Blutgerinnungsfaktoren und damit der Blutgerinnung die Hauptbedeutung für die Entstehung der thromboembolischen Krankheit beimißt, war man bestrebt, Methoden zu entwickeln, die aus charakteristischen Gerinnungsveränderungen des Blutes bindende Schlüsse auf die Thrombosegefährdung erlauben sollten. Schon die Vielzahl dieser Methoden zeigt, wie ungenügend dieses Unterfangen ist. An Methoden kennen wir:

1. Zweiphasenmethode nach Rieben-Schultze
2. Prothrombinzeit nach Soulier
3. Prothrombinabbau-Reaktion nach Lenggenhager
4. Serum-Fibrinogen-Reaktion nach Marggraf
5. Thrombin-Plasma-Reaktion nach Marggraf
6. Recalcifizierungszeit nach Halse
7. Elektrophorese-Bestimmung im Serum nach Antweiler
8. Thrombelastographie nach Hartert.

Obwohl Einzelbestimmungen der Blutgerinnungsfaktoren teilweise ein synchrones Verhalten zeigen (MARGGRAFF und HINRICHS 1952), können sie über eine eventuelle Thrombosegefährdung nur ungenügende Auskunft geben. Laboratoriumsmethoden reichen zur frühzeitigen Erkennung einer Thromboseentstehung oder -gefährdung nicht aus (HOLTORFF und BERGANDER 1956, PURSCHKE 1956, NÄGELI und MATIS 1953, BECKERMANN, JÜRGENS und SCHUBERT 1954, KÜHLMAYER 1956, WAGNER 1956, SCHRECK 1951, HARTERT 1953, IM-DAHL 1957, RUNGE 1952, DEUTSCH 1955, DYCKERHOFF und BORRMANN 1944, MARX und BAYERLE 1945, STAMM 1956, ZACHERL 1955).

HEYNEMANN (1949 a) behandelte 250 operierte Frauen "konservativ": 1 tödliche Embolie, 6 Thrombosen, 3 Infarkte: 4%. Trotz regelmäßiger Bestimmung der Gerinnungszeit und teilweise auch des Prothrombins kam es überraschend zu Thrombosen. Bei 3 Operierten fand er am 3. und 4. postoperativen Tag eine deutliche Gerinnungsverkürzung, ohne daß eine Thrombose entstand. Bei einer zweiten mit Antikoagulantien behandelten Gruppe von 361 Patientinnen kam es ebenso zu überraschenden Thrombosen und Embolien und nur zu einer mäßigen Verbesserung der Ergebnisse: 2% Thromboembolien. An Steigerungen der Blutgerinnung, die man an Patientinnen festgestellt hatte, schloß sich nicht die erwartete Thrombose an (IMDAHL 1957). Ja, es kam sogar bei normaler und meßbar verzögerter Gerinnung zur Thromboembolie (RITTER 1955, NÄGELI und MATIS 1955). Daß aus einer Senkung der Prothrombinwerte nicht ohne weiteres auf die Gesamtgerinnungszeit des Blutes geschlossen werden kann, wie es SARTORI (1955) tat, der neben einem gleichsinnigen Verhalten der Quick-Werte und Lee-White-Zeiten sogar noch quantitative Relationen zwischen den einzelnen Werten errechnet hatte, zeigten HEYNEMANN (1949 b) und IMDAHL (1957). IMDAHL (1957) fand keinen Zusammenhang zwischen beiden Werten. Bei 6 Patientinnen waren die Gesamtgerinnungszeiten bei noch hohem Quickwert flüchtig sogar wesentlich länger als einige Tage später bei Werten von 20 - 30%.

Aus der großen Zahl von Methoden, die nur Teilfaktoren der Blutgerinnung berücksichtigen, wird eine als die zuverlässigste hervorgehoben, die Thrombelastographie nach HARTERT. Diese Methode erfaßt nicht einzelne Gerinnungsfaktoren, sie beurteilt vielmehr die Blutgerinnung nach dem unterschiedlichen Verhalten des durch das Zusammenspiel aller an der Gerinnung beteiligten Faktoren entstandenen Blutgerinnsels. Die Thrombelastographie ist demnach als Methode der "globalen" Gerinnungsmessung (HARTERT 1955) allen anderen überlegen (RUNGE 1952, ROEMER 1955, HARTERT 1955, MAURIZIO und MALAGAMBA 1955, DEUTSCH 1955).

Trotzdem hat auch dieses Verfahren nicht restlos befriedigt. ROEMER (1955) konnte gewöhnlich während der ersten 14 postoperativen Tage eine Verkürzung der Gerinnungszeit erkennen, ohne daß Thromboembolien auftraten. Standen Patientinnen früh auf, dann normalisierte sich diese Gerinnungsabweichung sehr schnell. Er erlebte mehrere Thrombosen und Embolien, ohne daß die Bestimmung der verschiedensten Gerinnungsfaktoren, auch nicht die Thrombelastographie, mit einer charakteristischen Gerinnungskurve darauf aufmerksam gemacht hätte. Auf der anderen Seite sind aber auch genügend Thromboembolien bekannt, deren Kommen sich vor allem in typischen

Thrombelastographie-Kurven angemeldet hatte. 1048 Patientinnen zeigten nach HARTERT (1953) keine Verkürzung im Thrombelastogramm, es kam zu

- 1 Thrombose
- 2 Lungeninfarkten
- 1 tödlichen Embolie.

Daneben zeigten 763 Patientinnen eine deutliche Verkürzung im Thrombelastogramm; sie wurden mit Antikoagulantien behandelt:

- 2 Thrombosen
- 19 Lungeninfarkte
- 0 tödliche Embolien.

Daraus erhellt endlich klar und deutlich, daß eine Thrombosegefährdung nicht sicher aus der Beurteilung der Blutgerinnung vorauszusagen ist, zum anderen, daß mit Antikoagulantien allein die Thromboembolie nicht zu verhindern ist.

Der Gerinnungsstatus des Blutes ist also nicht aus der Veränderung einzelner Teilfaktoren zu erfassen. Der Prozeß der Blutgerinnung ist unter physiologischen Verhältnissen ein wohlkompensierter Mechanismus. Im Rahmen dieser komplexen Regulationen kann die erhöhte oder verminderte Produktion eines oder auch mehrerer Teilfaktoren durch die verminderte oder erhöhte Produktion eines anderen Gerinnungsfaktors kompensiert werden. Nur dann, wenn dieser Kompensationsmechanismus ungenügend ist, kommt es zu veränderter Blutgerinnung (HORN 1955).

Es ist auch nicht notwendig, daß einzelne Gerinnungsfaktoren sehr stark von der Norm abweichen. Kleine noch im Bereich der Fehlergrenze liegende Abweichungen mehrerer Faktoren können ebenso eine Gerinnungsveränderung und damit Thrombosegefahr bedeuten (DEUTSCH 1955). Die Bestimmung einzelner Teilfaktoren kann also niemals erschöpfende Auskunft geben darüber, ob der Gerinnungsmechanismus gestört ist. NÄGELI, MATIS und SCHMIEDERER (1955) verlegen die Gerinnungsstörungen bei der Thrombogenese in das antagonistische Regulationssystem, Gerinnungspotential - fibrinolytisches Potential, weshalb die Bestimmung einzelner oder mehrerer gerinnungsfördernder Faktoren Störungen dieses Gleichgewichtes nicht erfaßt.

Die Anwendung von gerinnungshemmenden Mitteln ist nicht ohne Gefahren; man bewegt sich sozusagen ständig am Rande der hämorrhagischen Diathese. Blutungen, vor allem in das Wundgebiet und in Schleimhäute, auch Hämaturien wurden bereits bei Prothrombinwerten um 40% gefunden. Eine Senkung auf 10 - 20% gilt als besonders gefährdend. HASSE (1956) ermittelte bei 335

mit Antikoagulantien Behandelten 6% Blutungen in das Wundgebiet und in Schleimhäute. Zweimal erlebte er einen Verblutungstod durch ein klinisch latent gebliebenes Magenulcus. HEYNEMANN (1949 a) fand bei 195 prophylaktisch und therapeutisch mit Antikoagulantien behandelten Patientinnen sogar 22 Blutungen = 14%. WESELEY, NEUSTADTER und LEVINE (1957) berichten von 2 Patientinnen, bei denen es nach gerinnungshemmender Therapie zu akuten abdominalen Symptomen kam. Douglaspunktionen ergaben ungeronnenes Blut in der freien Bauchhöhle. Die Laparotomie ergab blutende rupturierte Follikelcysten. DUFF und SHULL (1949) konnten bis zum Jahre 1949 23 tödlich verlaufende Blutungen im Weltschriftum sammeln.

Angeregt durch die günstigen Ergebnisse der Rehn'schen Klinik verwandte HARTENBACH (1949) zur Thromboseprophylaxe Antikoagulantien: Von 71 Patienten erlitten 7 Nierenblutungen, 5 davon waren schwerer Natur. Diese Hämaturien traten teils bei 30% Prothrombinwert auf; daneben 4 teils schwere Wundhämatome ebenfalls bei 30% Quick. Außerdem wurden 3 Ikteren und eine klinisch nachgewiesene Leberfunktionsstörung beobachtet. WEYER (1953) berichtet von einer Patientin, die vor Jahren einen Ikterus durchgemacht hatte; nach Dicumarolgaben kam es zur akuten Exacerbation des latenten Leberparenchymschadens und zum Exitus letalis.

Dicumarole hemmen nach LEHMANN, OVERMANN, STAHMANN und LINK (1942) die Prothrombinbildung in der Leber ohne Schädigung des Parenchyms. Nach BAYERLE und MARX (1948) wird die Leber dabei geschädigt. LEHMANN (1942) hat Kaninchen mit höchsten Dosen Dicumarin behandelt, ohne damit eine Leberfunktionsstörung zu erzielen. BINGHAM, MEYER und POHLE (1941) konnten an ihren dicumarinvergifteten Hunden nicht einmal mikroskopisch pathologische Leberveränderungen erkennen. Diese Beobachtungen konnte v. KAULLA (1946) bestätigen.

Diese Blutungen werden nun nicht durch die verminderte Blutgerinnung ausgelöst, auch eine Abhängigkeit von einem bestimmten Prothrombinwert ließ sich nicht erhärten (MATIS 1953). Dicumarine verschieben das Gerinnungs-fibrinolytische Potential auf die fibrinolytische Seite (NÄGELI, MATIS und SCHMIEDERER 1955), wodurch die bei der Operation verursachten Verschlußthromben durchschnittlicher Gefäße aufgelöst werden. Auf der anderen Seite erhöhen Antikoagulantien die Kapillar-Permeabilität und -Fragilität (MATIS 1953). Schon physiologischerweise nimmt mit steigendem Alter die Kapillarresistenz beträchtlich ab (KÜHN 1951). Im Zuge der "latenten Gerinnung" entstehen nach LASCH, HARTERT, SCHIMPF und SESSNER (1956) dauernd kleine Mengen Fibrin, das auf den Gefäßendothelien als Fibrinschicht nieder-

geschlagen wird. Seine Dicke wird von der allzeit aktiven Fibrinolyse gesteuert und so die Permeabilität weitgehend beeinflußt. Eine Störung der "latenten Gerinnung", wie sie durch die Veränderung des Gleichgewichtes der Gerinnungsfaktoren (durch Antikoagulantien) verursacht werden kann, verändert auch die Permeabilität der Gefäßendothelien und kann die Blutung begünstigen. DEUTSCH, FRISCHAUF und GRÜNBERGER (1951) beschrieben eine schwere Nephrose, die das gleiche histologische Bild wie im Tierversuch nach akuter Dicumarolintoxikation bot. BIANCHI (1955) berichtet von allergischen Reaktionen, wo es wie beim Histaminschock zu Temperaturanstieg, Schweißausbruch, Hypotonie und Arthralgien kam. Sogar Oedeme mit seröser Meningitis und intrakranielle Hypertonie wurden beobachtet (IZARN 1955). Eine häufige unangenehme Komplikation ist der Haarausfall (THOMASCHECK 1955). FISCHER, BIRCHER und REICH (1953) errechnen nach Antikoagulantienanwendung Haarausfall in 42%, bei kombinierter Behandlung (Heparin + Dicumarine) sogar in 78%. Diese Alopecia symptomtica diffusa bleibt bei einem kleinen Hundertsatz bestehen. Es handelt sich dabei um die Auswirkung einer Toxizität der Antikoagulantien.

In der Kenntnis und Erkenntnis, daß gerinnungshemmende Mittel keine harmlosen Substanzen sind, sind strenge Kontraindikationen zu beachten. Sie seien in einer gekürzten Tabelle nach STAMM (1956) angeführt:

Kontraindikationen der Antikoag.	Heparine	Cumarine
1. Status nach Operation	A	A
Sectio caesarea	ca. 8 Tage	ca. 6 Tage
Abdom. Operation	ca. 8 Tage	ca. 6 Tage
Vaginale Plastiken	ca. 10 Tage	ca. 8 Tage
2. Latente oder manifeste Schäden am Gefäßsystem	A - R	R - A
Alte Leute (über 60 Jahre)		
Dekrepide Patienten		
Manifeste Arterioskler.		
Schwerer Diabetes		
Evtl. Hypertonie		
3. Hämorrhag. Diathesen.	A	A
4. Ulceröse Erkrankungen, besonders des Magen-Darmtraktes	A	A
5. Erkrankungen der Leber	-	A
6. Erkrankungen der Niere	R	-
7. K-Avitaminosen	-	A
8. C-Avitaminosen	R	R

Kontraindikationen der Antikoagulantienanwendung bei Therapie und Prophylaxe (relativ: R, absolut: A) (gekürzt, nach STAMM 1956).

Es erhebt sich nun die Frage, ob eine Prophylaxe mit Antikoagulantien generell oder gezielt sein soll. Nach den vorausgegangenen Ausführungen ist eine auf der Basis reproduzierbarer Laboratoriumsmethoden aufgebaute gezielte Prophylaxe ungenügend und wird es auch bleiben. Hier nochmals SOERGEL (1955): Er teilte seine Patientinnen in zwei Gruppen ein. Gruppe I: 990 wurden "konservativ" behandelt, 55 Thromboembolien: 5,56%. Gruppe II: 1000 Patientinnen wurden gründlich (Gerinnungsstatus) untersucht, 201 wurden daraufhin mit Antikoagulantien behandelt. Bei den 201 kam es zu 4 = 0,4% Thromboembolien, bei den restlichen 799, die der Antikoagulantien auf Grund der unverdächtigen Gerinnungskurven nicht bedurften, ereigneten sich überraschend 33 Thromboembolien.

Viele Autoren haben deshalb ganz auf diese Methoden verzichtet. Sie treffen ihre Auswahl nach rein klinischen Gesichtspunkten und bauend auf ihre große Erfahrung (VAN VEEN 1955, SCHWENZER 1953, PURSCHKE 1956). Sie wählen nach folgenden klinischen Gesichtspunkten ihre Patientinnen zur Antikoagulantienbehandlung aus:

Größere Operationen, älter als 35 Jahre, Varizenträgerinnen, Herz- und Kreislaufranke, Thrombose oder Embolie in der Anamnese, körperliche oder seelische Erschöpfung. HAUSER und TRÖSTER (1955 a) haben aus ihren Selektionsprotokollen diejenigen Faktoren herausgeschält, die als thrombosegefährdend anzusehen waren. Jedem Faktor wurde je nach Bedeutung für die Thrombogenese eine kleinere oder größere Zahl zugeteilt, die am Ende zusammengezählt, die Thrombosegefahr in einem "Thromboseindex" ausdrücken sollten. Die damit erzielten Resultate sind nicht besser als die obengenannten.

SCHWENZER(1953) und HANSEN (1956) mögen für viele erwähnt werden: Bei 450 gynäkologisch Operierten kam es zu 8 Thromboembolien = 1,7% (SCHWENZER), bei 549 gynäkologischen Operationen ereigneten sich 7,96% Thrombosen und 0,7% tödliche Embolien (HANSEN).

Daraus ergäbe sich als notwendige Folgerung die generelle Prophylaxe; nur sie eröffnet gewisse Aussichten, die Thrombose wirkungsvoll zu bekämpfen. Sie kann aber schon wegen der Kontraindikationen nicht generell sein (HOLTORFF und BERGANDER 1956). Weiterhin ist aus der großen Zahl von Patientinnen nur ein relativ kleiner Teil tatsächlich thrombosegefährdet, und ein noch kleinerer Teil hat die Aussicht, von einer Embolie befallen zu werden. Etwa 97% würden grundlos behandelt und zudem noch all jenen obengenannten Komplikationen ausgesetzt werden (HOLTORFF und BERGANDER 1956).

Viele Autoren entzogen sich diesem Dilemma dadurch, daß sie die unbefrie-

digende Prophylaxe mit Antikoagulantien aufgaben, um sich wieder "konservativen" Maßnahmen zuzuwenden. KÜHLMAYER (1956) und KÖNIG (1942), angeregt durch günstige Berichte im Schrifttum, begannen ihre Patienten prophylaktisch mit Antikoagulantien zu behandeln. Die starke Häufung von Komplikationen verbot nach einiger Zeit die Weiterführung. SCHWENZER (1955) erlebte trotz Antikoagulantienangaben am 4. postoperativen Tag, selbst am 3., 2., ja am Tage nach der Operation noch Embolien. Durch erhöhte Blutungsbereitschaft wurde der ganze Operationserfolg zunichte gemacht. Unter diesen Aspekten will SCHWENZER gerinnungshemmende Mittel nur noch therapeutisch anwenden.

ANTI KOAGULANTI ENTHERAPIE

Die ganze Tücke der thromboembolischen Krankheit wird offenbar, wenn man erfährt, daß die Initialsymptome der Thrombose in 20 - 30% der Fälle die Lungenembolie ist (NÄGELI und MATIS 1954, LeBRIGAND, d'ALLAINES und HOFFMANN 1955). Solange der Thrombus noch frei flottiert, macht er keine Symptome. Erst wenn er mit der Gefäßwand in Verbindung tritt, verursacht er entzündliche Reaktionen, macht durch angiospastische Reflexmechanismen (HALSE 1953), Schmerzhaftigkeit in Fußsohle, Wade, Kniekehle oder Leiste, trotz febriler Temperaturen keine Leukozytose, eine kaum beschleunigte Blutsenkung und Oedeme (KOLLER 1951). 60 - 70% autopsisch festgestellte Lungenembolien wurden klinisch nicht erkannt (NÄGELI und MATIS 1954) und als Todesursache akutes Herz- und Kreislaufversagen oder "atypische Pneumonie" (DEW 1953) diagnostiziert.

Wie oben bereits mitgeteilt, ist durch blutchemische Untersuchungen in der Mehrzahl der Fälle eine etwa vom 4. - 8. postoperativen Tag dauernde Gerinnungsverkürzung festzustellen, nach HEINRICH (1957) die Zeit, in der sich die meisten Thromboembolien manifestieren. SOERGEL (1955) gibt eine Tabelle, in der 37 Thromboembolien auf die postoperativen Tage sich wie folgt verteilen:

Postop. Tage	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	18	19	20	24	26	30
Anzahl der Thromboembolien	2	2	5	4	2	3	4	4	-	1	1	-	2	1	1	1	1	1	1

Es erhebt sich die Frage, ob eine manifeste Thromboembolie "konservativ" oder mit Antikoagulantien zu behandeln sei.

ZILLIACUS (1955) nennt die "konservative" Behandlung der tiefen Thrombose gar keine Behandlung; sie führt in 20% zur Embolie und in 85% zu leistungs- und bewegungshindernden Spätschäden. In der Literatur ist man sich einig, daß die Thromboembolie am besten mit Antikoagulantien zu behandeln ist (THOMASCHECK 1951, STAMM 1956, NÄGELI und MATIS 1954, WIMHÖFER und HARTERT 1951 u.v.a.). Eine Thrombose ist möglichst schnell therapeutisch mit gerinnungshemmenden Mitteln anzugehen. Nur so sind die Spätkomplikationen stark zu vermindern (WIMHÖFER und HARTERT 1951). EDWARDS und EDWARDS (1937) zeigten, daß bei länger dauerndem Prozeß das Endothel der Venenklappen zugrunde geht. Auch bei vollständiger Rekanalisierung, die in etwa 90% der Fälle eintritt (BAUER 1947, HALSE 1953) (Obliteration des Gefäßes ist selten), ist dann die Vene klappenlos und klappeninsuffizient, was die Entwicklung von Spätschäden: Oedeme, Ulcera cruris, chronische Ekzeme, Varizen u.a.m. begünstigt (BAUER 1942, ZILLIACUS 1946, HELD 1951 a, HASSE 1956, THOMASCHECK 1956, WRIGHT 1955, SARTORI 1956, KOLLER 1951). JORPES (1951) hat eingehende Untersuchungen über die Thrombosebehandlung mit und ohne Antikoagulantien gemacht:

	Konservative Thrombosebehandlung	Kausale Thrombosebehandlung (Heparin)
1. Übergreifen des Prozesses vom Unter- auf den Oberschenkel	80%	0%
2. Übergreifen des Prozesses auf das andere Bein	30%	1 - 2%
3. Lungenembolien Chir., gyn. u. intern-med. Thrombosen, Geburtshilfe	50% 18,4%	1,4%
4. Tödl. Lungenembolien Chir., gynäk. u. intern-med. Thrombosen, Geburtshilfe	15 - 20% 3 - 5%	0,18%
5. Dauer der Temperatursteiger.	21 Tage	7,5 - 12 Tage
6. Dauer der Bettruhe	6 Wochen	12 - 14 Tage

Die Vorteile einer kausalen Thrombosetherapie (nach SARTORI 1956).

Aus dieser Tabelle geht eindeutig hervor, daß Antikoagulantien eine Wirkung auf den entstandenen Thrombus ausüben. Nach OCHSNER und DeBAKEY (1940) und SCHWENZER (1955) soll sich ein Thrombus unter gerinnungshemmenden Mitteln zu schnell lösen und die Emboliegefahr erhöhen. Nach JÜRGENS (1949) verhindert Dicumarolisierung lediglich das Weiterwachsen roter Thrombusmassen, die normale Fibrinolyse wird dadurch nicht verstärkt.

Die Thrombolyse erfolgt von zwei Seiten: Von innen kommt es durch proteolytische Fermentwirkung der eingeschlossenen Leukozyten zur puriformen Erweichung. Von außen greifen die fibrin-spaltenden Fermente des Blutes an und lösen den Thrombus auf. Die Fibrinfasern fallen der Auflösung leichter anheim als die Plättchenbalken (SANDRITTER 1955). Demnach erfolgt die Lysis des Gerinnungsthrombus schneller als die des Abscheidungsthrombus, was für die Entstehung der Embolie von Bedeutung ist.

Die schnelle Auflösung der Thromben auf Antikoagulantienmedikation ist nach MERZ (1953) eine sekundäre Wirkung dieser Mittel: Sie verschieben das Gerinnungspotential des Blutes nach der Seite der Fibrinolyse, so daß die körpereigenen fibrinolytischen Fermente an dem Thrombus größere Aktivität entfalten können. WITTE (1955) hat bei thromboembolischen Krankheiten die potentielle fibrinolytische Aktivität des Plasmas bestimmt. Er fand eine signifikante Vermehrung von Profibrinolysin, Thrombin-Inhibitor (Heparin + CO-Faktor) und Antithrombin in der Hälfte der Fälle. Während einer Antikoagulantientherapie zeigte das Plasma eine weitere Tendenz zur Vermehrung dieser fibrinolytischen Elemente. Es bestanden Zusammenhänge zwischen dem Anstieg des Profibrinolysins und der klinischen Besserung der Thrombose (WITTE und DIRNBERGER 1954).

Bemerkenswert ist die Beschaffenheit der unter Antikoagulantienprophylaxe entstandenen Thromben. Cumarine haben auf die Festigkeit des gebildeten Thrombus nur einen geringen Einfluß. Heparine führen zu einer deutlichen Herabsetzung der Thrombusfestigkeit (HARTERT 1954). Ursache ist die Wirkung des Heparins auf das Fibrinogen und die Blutplättchen. Dieser unter Heparinmedikation entstandene Thrombus wird schneller und vollständiger von den fibrinolytischen Fermenten aufgelöst, und dadurch nahezu eine restitutio ad integrum erzielt. Durch die gleichzeitige Dämpfung der retraktiven Eigenschaften der Blutplättchen wird die Auspressung thrombinhaltigen Serums vermindert und so die Propagation des Gerinnungsvorganges verhindert (HARTERT 1954). SANDRITTER (1955) fand im Experiment eine stark beschleunigte Fibrinolyse bei gleichzeitiger Heparinbehandlung, woraus geschlossen wird, daß das Heparin in das fibrinolytische System des Blutes aktivierend eingreift.

Wenn die prophylaktische Anwendung der Antikoagulantien auch manche Wünsche offen läßt, eines kann sie absolut als Positivum buchen: Unter gerinnungshemmenden Mitteln entstandene Thromboembolien sind weniger akut lebensbedrohlich als andere. Eine Embolie bei Antikoagulantienanwendung ist seltener tödlich (MERZ 1953, SCHWENZER 1955, RUNGE und HARTERT 1955, HEYNEMANN 1949 a, KOLLER 1951, HELD 1951 a). Diese Embolien sind deswegen harmloser, weil sich in den Lungenarterien um den Embolus nicht sofort wieder ein Gerinnungsthrombus bildet (SCHWENZER 1955). RUNGE und HARTERT (1955) erlebten unter 15 Lungenembolien keine tödliche! KOLLER (1951) veröffentlichte seine statistischen Ergebnisse aus der Baseler Universitäts-Frauenklinik berechnet in zwei Vierjahresgruppen:

	Todesfälle durch Lungenembolie	
	1943 - 46	1947 - 50
Konservative Behandlung	13,4 %	-
Antikoagul. Behandlung	-	3,0 %

ZILLIACUS (1946) hat 1946 in einer Monographie eine große Sammelstatistik aus schwedischen Kliniken über die Jahre 1940 - 1945 bekanntgegeben. Danach traten bei 214 Thrombosen ohne Behandlung mit Heparin 20 = 9,4% tödliche Lungenembolien auf, bei Behandlung mit Heparin bei 576 Thrombosen nur 3 = 0,5%. Eine Tabelle von HELD (1951 a) gibt folgende Auskunft:

	Zeit	Zahl d. Op.	Thromb.	Emb.	tödl. Emb.
Konservativ behandelte Thromboembolien	1.4.1940 -31.5.46	701	46=6,5%	31=67,4%	6=13,0%
Mit Antikoag. behandelte Thromboembolien	1.6.1946 -31.3.50	463	42=9,0%	19=45,2%	0= 0,0%

In der Thromboseprophylaxe wurde demnach kein Erfolg, in der Thrombose-therapie ein voller Erfolg erzielt.

Im Gegensatz zur Prophylaxe herrscht bei der Therapie bezüglich des optimalen Prothrombinwertes Übereinstimmung. SCHWENZER (1953), PERLICK (1954), SARTORI (1955), THEDERING (1955), REITINGER und RIESS (1955), KOLLER und JAKOB (1953), MERZ (1953), JÖRGENSEN (1955) fördern einen Prothrombinwert zwischen 10 und 30% Quick. Eine Unterdosierung oder ein

zu frühes Absetzen der gerinnungshemmenden Mittel führt häufig zu Thrombose- und Embolierezidiven. Es ist mindestens über 3 Wochen zu therapieren, ehe man sich langsam ausschleicht (SCHWENZER 1953). Zur Kontrolle des Prothrombinwertes reicht die Bestimmung nach Quick aus (REITINGER und RIESS 1955, THEDERING 1955). Weitere zu berücksichtigende Faktoren sind: Die individuelle Ansprechbarkeit auf Antikoagulantien. In Rechnung zu stellen ist ferner, daß auch während verschiedener Krankheitsphasen desselben Patienten die Höhe der notwendigen Dosis sich deutlich ändern kann (MATIS 1953). Antibiotika führen zu einer deutlichen Verkürzung der Spontangerinnungszeit des Blutes bei unverändertem Quickwert. SARTORI (1955) glaubt an eine Ausschaltung körpereigener Antithrombine durch die Antibiotika. Daraus ergibt sich eine verminderte Cumarintoleranz, was bedeutet, daß bei Gaben von Antibiotika zur Erzielung eines Prothrombinwertes von 20% größere Antikoagulantienmengen notwendig sind als sonst.

Endlich dürfen auch die konservativen Maßnahmen wie Ruhigstellung der betroffenen Extremität und eventuell Kompressionsverband nicht vergessen werden, soll ein voller Erfolg erzielt werden (OLWIN 1956). Chirurgische Maßnahmen werden ebenfalls empfohlen.

III. "KONSERVATIVE" PROPHYLAXE

Thromboembolie-Statistik aus dem St. Marienkrankenhaus
zu Ludwigshafen/Rhein

Die Antikoagulantienprophylaxe hat zweifellos Erfolge gebracht (WEYER 1953, STAMM 1957, GAEHTGENS 1949, HOLTORFF 1957, HAJEK 1957). Man ist jedoch zu sehr in der Erforschung der chemischen Gerinnungsfaktoren befangen, so daß das hämodynamische Prinzip hintangestellt wird. Die "konservative" Thromboseprophylaxe gründet sich auf die Erkenntnis, daß den Kreislaufverhältnissen eine sehr große Bedeutung in der Thrombogenese beizumessen sei. Die so erzielten Erfolge bestärken diese Meinung noch mehr und veranlassen GAEHTGENS (1949) zu folgenden Worten: "Es scheint bisher noch durchaus fraglich zu sein, ob die chemische Prophylaxe - unbeschadet ihrer Gefahren - mehr leisten kann, als die funktionell-dynamische prae- und postoperative Fürsorge."

An den Anfang seien 7 Forderungen gestellt, die v. JASCHKE (1949 a) zur Verwirklichung einer ähnlich günstigen Emboliestatistik für unerläßlich hält:

1. Anteoperative Atemübungen und ganz systematische Vorbereitung mit Strophantin.

2. Elastoplastverbände bei adipösen und durch Thrombophlebitiden stigmatisierten Frauen.
3. Schonendste Operationstechnik mit freier Unterstechung der Gefäße, keine Massenligaturen, exakteste Blutstillung und schonendste Behandlung des Peritoneums.
4. Vermeidung jeder Inhalationsnarkose.
5. Bereits am Operationstag Atemgymnastik mit passiven Bewegungen und leichter Massage der Beine sowie Unterstützung der Eliminierung der mit dem Operationstrauma in Zusammenhang stehenden Stoffwechselprodukte durch Tropfklysma mit Ringerlösung.
6. In den ersten sechs Tagen Schmid'sche Lagerung.
7. Systematisches Frühaufstehen vom 2. postoperativen Tag an.

Wie wir oben gesehen haben, sind Herz- und Gefäßkrankheiten stark an der Thromboembolie beteiligt. Daß ein dekompensiertes Herz, soll es die Operationsbelastung überstehen, mit Glykosidgaben suffizient gemacht werden muß, versteht sich am Rande. Schwieriger ist aber die Erscheinung jener Feinsymptome beim Übergang von Suffizienz zur Insuffizienz, worüber zahlreiche interne Untersuchungsmethoden keine klare Auskunft geben (WAGNER 1951). Das noch suffiziente Herz kann aber leicht unter dem Operationstrauma dekompensieren. Manche Autoren fordern deshalb eine prophylaktische Strophantinbehandlung (v. JASCHKE 1949 a, WAGNER 1951). Strophantin in üblichen Dosen ist am gesunden Herzen wirkungslos. Wird eine unzweifelhafte Besserung auf Probe-Strophantin erreicht, ist eine Herzinsuffizienz offenbar, und es ergibt sich die Notwendigkeit einer weiteren Glykosidbehandlung (KERN 1948). V. JASCHKE (1949 a) erreichte damit einen Rückgang der Thrombosefrequenz von 1,75% auf 0,9% und der Embolienmortalität von 0,6% auf 0,15%.

Adipöse und variköse Patientinnen werden als besonders thrombosegefährdet gern mit Kompressionsverbänden behandelt (HAJEK 1957, THOMASCHECK 1951, LEHMANN 1955, NÄGELI und MATIS 1954). Sie üben einen komprimierenden Druck auf die oberflächlichen und tiefen Venen aus, beschleunigen dadurch den venösen Blutstrom und wirken so antithrombogenetisch. Die Muskelbewegungen werden vom Verband gewissermaßen reflektiert an der Venenwandung wirksam (NÄGELI und MATIS 1955). Nach KRIEG (1952) ist ein Kompressionsverband grundsätzlich an die Zumutbarkeit von Bewegungen bzw. des Aufstehens gebunden. Der Verband wird straff angezogen, um auch auf die tieferen Venen komprimierend einzuwirken. Daß dabei zirkulationsfördernde Muskelbewegungen notwendig sind, um bei schlechtem Kreislauf

eine Blutstase zu verhindern, versteht sich von selbst (NÄGELI und MATIS 1955).

Der Kreislauf wird durch zwei zu verschiedenen Zeiten auf ihn einwirkende Faktoren geschädigt. Einmal ist es der nervale Schock, der sich in den ersten Stunden post operationem am Kreislauf auswirkt, zum anderen der nach Tagen einsetzende zentrale Schock durch Gewebsgifte (RAABE, BECKER und THEISS 1948). Beide Noxen werden zu einem nicht geringen Teil von der Hand des Operateurs gesetzt. Schnelles, gewebeschonendes Operieren, peinliche Schonung des Peritoneums, Vermeidung aller zerrenden Manipulationen an den Mesenterien haben, wie SEULBERGER, DÖRING und PETERS (1952) überzeugend zeigen konnten, einen entscheidenden Einfluß auf alle postoperativen Komplikationen. Je schonungsloser vorgegangen wird, um so größer und um so lebensbedrohlicher sind diese Komplikationen. V.JASCHKE (1949a) empfiehlt weiter Vermeidung von Massenligaturen, Hauptligaturen durch freie Unterstechung der Gefäße, sorgfältigste Blutstillung und Wundnaht. Die beiden letzten Forderungen haben ihre Bedeutung vor allem im Hinblick auf die wohl wichtigste "konservative" Maßnahme, das Frühaufstehen.

Gerade für gynäkologische Laparotomien und größere vaginale Eingriffe wird häufig die Periduralanaesthesie empfohlen. Sie macht den geringsten Narkoseschaden auch bezüglich der Thrombose (WAGNER 1951), schädigt nicht die vegetativen Zentren im Zwischenhirn (HOLTORFF 1957) und beeinflusst nicht die Atmung im Sinne einer Hyperventilation, die nach EPPINGER (1931) zur Alkapnie und damit Blutdrucksenkung führt. Die Patientinnen sind sofort post operationem ansprechbar und einer aktiven Nachbehandlung zugänglich (v.JASCHKE 1949 a). MAYER (1929) empfiehlt die Lumbalanaesthesie gerade bei Lungen-, Herz- und Nierenerkrankungen und hat bei 5200 Lumbalanaesthesien nur einen Exitus letalis (= 0,023%) erlebt.

V.JASCHKE (1949 a) erzielte durch überwiegende Verwendung der Lumbalanaesthesie einen Rückgang der tödlichen Lungenembolie von 1,4% auf 0,6%. Da die häufigste Komplikation bei Periduralanaesthesie die Senkung des Blutdruckes durch Lähmung der peripheren Gefäße und der vasomotorischen Zentren ist (ARENDT 1952), auch der Gefäße des Splanchnikusgebietes, was eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge zur Folge hat, werden postoperativ vasokonstriktische Mittel empfohlen (WEYER 1953).

Bald nach der Operation wird mit aktiver Beinbewegung oder Beinmassage und Atemübungen begonnen, um jede Blutstase in den unteren Extremitäten zu vermeiden (THOMASCHECK 1951, LEHMANN 1955, HOLTORFF 1957, WIMHÖFER und HARTERT 1951, SCHMID 1951).

Sehr wichtig ist die Flüssigkeitszufuhr intra und post operationem als Tropfklyisma oder i.v. Tropfinfusion (1000 ccm Ringerlösung) (v. JASCHKE 1949 a, WAGNER 1951 u. a.). Damit soll erstens die während der Operation verlorengegangene Flüssigkeitsmenge wiederersetzt werden - WILSON, WALLACE und WHITING (1953) betonen die Wichtigkeit des Flüssigkeitsgleichgewichtes für den intrazellulären Stoffwechsel, das nach Operationen ganz beträchtlich gestört sei -, zum anderen soll damit eine schnelle Eliminierung der durch das Operationstrauma entstandenen toxischen Zellzerfalls- und Abbauprodukte erreicht werden (WAGNER 1951, v. JASCHKE 1949 a, HOLTORFF 1957, THOMASCHECK 1951).

Ausgehend von der Tatsache des postoperativen Blutdruckabfalls und der daraus vermuteten Minderdurchblutung der unteren Extremität hat man versucht, durch Tonisierung des Kreislaufs auf die Thromboemboliefrequenz einen Einfluß zu gewinnen. KÖNIG (1942) empfiehlt besonders das Sympatol, aber auch viele andere Mittel genügten dem gleichen Zweck. KÖNIG (1950) ist selbstkritisch genug zu bekennen, daß bei 6800 Operierten in der Vorkriegszeit unter der Sympatol-Behandlung die Thromboembolie von 6,2% auf 1,48% gesenkt werden konnte, daß aber während des letzten Krieges, als Sympatol nicht mehr zu bekommen war, die Thrombosefrequenz keineswegs zunahm. KILLIAN (1936) nennt die ganze Sympatol-Frage einen Irrtum.

Diese Art der Kreislaufprophylaxe bezüglich der Thromboembolie bekommt eine entscheidende Wendung durch neuere Arbeiten, die die Strömungsverhältnisse in den unteren Extremitäten zum Gegenstand haben. RAPPERT (1955) wies nach, daß zum Auftreten einer Thrombose eine Verengung des arteriellen Gefäßschenkels notwendig ist. Durch Engstellung und spastische Verengung der Arterien und Arteriolen kommt es im venösen Anteil des Gefäßsystems zur Stase, die als Bedingung für die Entstehung einer Thrombose genannt wird. Nach ADAMS-RAY (1955) sind Gefäßverengungen auf der venösen Seite des Kreislaufs die postoperative Regel nicht nur als Folge des lokalen Traumas, sondern auch als Folge eines "viszero-kutanen Reflexes".

SCHMID (1937) erreichte auf Sympatol keinen Rückgang der Thromboembolie. Die Erfolge bei CO₂-Einatmung waren nicht besser. Dagegen wird der von ihm angegebenen Hochlagerung des unteren Bettendes um 25 cm für 4-6 Tage nach der Operation hohe Bedeutung beigemessen (WAGNER 1951, v. JASCHKE 1949 a, LEHMANN 1955, THOMASCHECK 1955, WIMHÖFER und HARTERT 1951 u. a.). Dadurch wird der venöse Rückfluß zum Herzen wesentlich gebessert und einer Strömungsverlangsamung in den unteren Extremitäten gesteuert. Der Erfolg scheint dieser Annahme recht zu geben: Von 1927

bis 1934 erlebte SCHMID (1937) bei 2463 großen gynäkologischen Operationen 81 Thrombosen = 3,3% und 22 tödliche Embolien = 0,9%. Für die folgenden 1 1/2 Jahre hätten nach der Wahrscheinlichkeit bei gleicher Häufigkeit der Thromboembolie wie in den vergangenen 8 Jahren mit 12 - 22 Thrombosen und 2 - 7 tödlichen Embolien gerechnet werden müssen (500 operierte Frauen). In dieser Zeit wurde nur das Bettende hochgestellt: Es kam weder zu einer Thrombose noch zu einer tödlichen Embolie. Nach dem Vorschlag von SCHMID ist sofort im Anschluß an die Operation damit zu beginnen, da hier die Kreislaufverhältnisse sehr darniederliegen und einer Stütze bedürfen. Bei weiteren 4000 Operationen kam es zu 4 tödlichen Embolien = 0,1%. Das sind Zahlen, wie sie unter der Antikoagulantienprophylaxe nur in den günstigsten Fällen erreicht werden.

Der Gynäkologe ist in der glücklichen Lage, viele Patientinnen kleinen Operationen und Behandlungen unterziehen zu müssen, durch die diese nicht eigentlich bettlägerig werden. Diese Patientinnen die meiste Zeit des Tages außer Bett zu halten, ist die wirksamste Thromboseprophylaxe (STAMM 1956, SCHMID 1952). Auch dem Frühaufstehen ist die größte Beachtung zu schenken (SCHMID 1952, v.JASCHKE 1949 a, WAGNER 1951, LEHMANN 1955, THOMASCHECK 1951, BUSCHBECK 1951 b, WEYER 1953, ENGEL 1952, STEGMANN 1954, BUM 1952, TURUNEN und VARA 1955, KÖNIG 1950, SEULBERGER, PETERS und DÖRING 1952, HOLTORFF 1957, NÄGELI und MATIS 1954, STAMM 1956, MERZ 1949, LEITHAUSER und BERGO 1941, CAMPEANU 1941).

Wenn auch DIGONNET, THOYER-ROZAT und DAFFOS (1954) auf dem Standpunkt stehen, dem Frühaufstehen komme keine Bedeutung zu, MAURIZIO und MALAGAMBA (1955) die Ansicht vertreten, daß bei der Anwendung von Antikoagulantien keine Thrombosen mehr entstünden (!), sich jedes andere Mittel damit erübrige, so sprechen die erzielten Erfolge ganz entschieden dagegen.

Wenn es heute noch gelegentlich heißt, "daß es nach Frühaufstehen zur Insuffizienz von Haut- oder Serosanähten, zu schweren Kollapsen o.ä. gekommen sei, so kann man mit Sicherheit annehmen, daß die Technik des Frühaufstehens falsch war" (BUSCHBECK 1951b). Frühaufstehen ist vollkommen gefahrlos. STEGMANN (1954) untersuchte die Druckverhältnisse im Abdomen unter verschiedenen Bedingungen. Er fand eine Drucksteigerung beim Übergang vom Liegen zum Sitzen und einen geringeren Anstieg beim Übergang vom Sitzen zum Stehen. Die Werte der Drucksteigerung bei der Bauchpresse, beim Husten und Niesen sind etwa doppelt so hoch wie die statische

Drucksteigerung beim Sitzen und Stehen. BUM (1952) hat beim Frühaufstehen Puls, systolischen und diastolischen Blutdruck kontrolliert und die Stoffwechselumsatzsteigerung festgestellt: Sie betrug nur 5 - 15% über dem Ruhewert. BUM zog daraus den Schluß, daß die Belastung des Herzens und des Kreislaufs durch das Frühaufstehen Frischoperierten zumutbar sei. Auch Oberbauchlaparotomierte dürfen frühaufstehen, so unbedeutend ist die Mehrbelastung (WEYER 1953). Nach ENGEL (1952) überwiegen die Vorteile des Frühaufstehens die Nachteile bei weitem. Bedenken wie Nahtdehiszenz, Narbenbruchbildungen, Durchschneiden der Nähte, Hämatombildung, Kreislaufkollaps sind unberechtigt. Keine dieser Komplikationen ist beim Frühaufstehen häufiger als bei Patienten, die im Bett bleiben.

Das Frühaufstehen wirkt sich günstig als physisches und psychisches Stimulans (CAMPEANU 1941) auf alle Funktionen des Körpers vorteilhaft aus: Grundumsatz wird leicht erhöht, Blutdruck steigt, Respirationsbewegungen werden zwangsläufig tiefer, dadurch der venöse Rückfluß verbessert und die O₂-Sättigung des Blutes erhöht. Die Leber- und Nierenfunktion kommt schneller in Ordnung, die Ausscheidung von toxisch wirkenden Abbau- und Zellzerfallstoffen wird beschleunigt, die Obstipation vermieden, wodurch das die Wunden gefährdende Pressen verhütet wird (ENGEL 1952, WEYER 1953, HOLTORFF 1957). Nach TURUNEN und VARA (1955) wirkt sich das Frühaufstehen vor allem günstig auf die Blutzirkulation, besonders den venösen Schenkel aus. Dieser Dauereffekt wird dadurch erreicht, daß bei aufrechter Körperhaltung die Schwankungen des hydrostatischen Druckes eine Reizwirkung auf die Vasomotorik ausüben und so den Blutumlauf fördern. WEYER (1953) und HOLTORFF (1957) betonen besonders die günstige psychische Beeinflussung der Patientinnen; diese fühlen sich weniger krank, ihre Stimmungslage und ihr Selbstbewußtsein wird gehoben, der Wille zur Genesung günstig beeinflußt.

Die Erfolge hängen entscheidend von dem Zeitpunkt ab, zu dem diese wirksame prophylaktische Maßnahme begonnen wird. Mit herabhängenden Beinen auf dem Bettrand sitzen halten ALLEN, LINTON und DONALDSON (1947) für absolut unzureichend. ENGEL (1952) läßt seine Patientinnen möglichst vom Operationstisch aufstehen und zu Fuß ins Bett gehen. Ergebnis: Verkürzte Behandlungsdauer, schnellere Arbeitsfähigkeit, alle obengenannten Komplikationen treten sogar vermindert auf. Natürlich gibt es auch Gegenindikationen: Allgemeine Kachexie, drohender Exitus letalis, hochgradige Anämie, Schockzustände, schwer beherrschbare Blutungen, unvollkommener Wundverschluß, infizierte Wunden, hohes Fieber, schwere Komplikationen anderer Organe. Keine Gegenanzeigen sind nach BUSCHBECK (1951 b): Leichtes Fieber, Damm-

nähte, Vaginalplastiken, Schnittentbindungen, Radikaloperationen, Adipositas, leichte Anämie, höheres Alter, Herzfehler, Kreislauf labilität. Sie sind im Gegenteil wegen Thrombosegefährdung besonders dringliche Indikationen zum Frühaufstehen. BUSCHBECK (1951 b), STAMM (1956), FRITZSCHE (1947) betonen mit Nachdruck das Frühaufstehen möglichst noch am Operationstag; ein späteres Aufstehen sei nicht nur wertlos, sondern auch gefährlich, da bereits entstandene Thromben gelöst werden und zur Embolie führen könnten.

Über die Dauer des Frühaufstehens werden die verschiedensten Meinungen geäußert. STAMM (1956) fordert, daß die Patientinnen grundsätzlich während der meisten Zeit des Tages außer Bett sind und ausgiebig umhergehen. HOLTORFF (1957) läßt seine Operierten 24 - 30 Stunden post operationem für 1 - 2 Minuten am Tag aufstehen und steigert die Zeit des Aufseins täglich um einige Minuten. BUSCHBECK (1951 b) erlaubt morgens und abends für 1 - 2 Minuten ein paar kurze Schritte vor dem Bett. Ab dem 6. postoperativen Tag dürfen die Patientinnen für kurze Zeit das Zimmer verlassen.

Nach BUSCHBECK (1950) zeigt die Erfolgsstatistik der v. Jaschke'schen Klinik und der Würzburger Klinik nahezu die gleichen Ergebnisse: V. Jaschke: 8600 Operationen mit 21 tödl. Emb. = 0,24%, Würzburg: 8538 Operationen mit 22 tödl. Emb. = 0,26%.

V. JASCHKE (1949 a) hat nun 7 Forderungen aufgestellt, deren Erfüllung er für die Erzielung dieser günstigen Resultate für unbedingt notwendig hält. Folgende Tabelle zeigt, welchen dieser Forderungen die Würzburger Klinik nachgekommen ist:

	v. Jaschke	Würzburg
Atemgymn. und Strophantin ante op.	+	Ø
Elastoplastverb. bei Varizenträgerin.	+	+
Keine Klemme, freie Unterstechung	+	Ø
Keine Inhalationsnarkose	+	Ø
Atemübungen, Kochsalzzufuhr post op.	+	+
Schmid'sche Hochlagerung	+	Ø
Frühaufstehen ab dem Tag nach der Op.	+	+

BUSCHBECK führt seine günstigen Ergebnisse in der Hauptsache auf das Frühaufstehen zurück.

Eine weitere Tabelle soll zeigen, daß mit dem Frühaufstehen nicht früh genug begonnen werden kann. BUSCHBECK (1950) gibt eine Statistik über die Embolietodesfälle bei Früh- (1.postoperativer Tag) und Spätaufstehern (ab 2.postoperativem Tag) aus den Kliniken von Freiburg und Würzburg:

Freiburg - Würzburg
Spätaufsteher

Freiburg 1904-17, 948 Operationen mit 7 tödl. Emb. = 0,74%

Würzburg 1916-23, 898 Operationen mit 9 tödl. Emb. = 1,01%

1846 Operationen mit 16 tödl. Emb. = 0,87%

Frühaufsteher

Freiburg 1904-17, 2731 Operationen mit 1 (0) tödl. Emb. = 0,04%

Würzburg 1923-39, 3852 Operationen mit 10 (6) tödl. Emb. = 0,26%

6583 Operationen mit 11 (6) tödl. Emb. = 0,17%
(0,09%)

Häufigkeit der autoptisch gesicherten tödlichen Lungenembolien bei Früh- und Spätaufstehern nach gynäkologischen Laparotomien (gekürzt, nach BUSCHBECK 1950).

Auf 5 tödliche Embolien bei Spätaufstehern kommt 1 tödliche Embolie bei Frühaufstehern. Berücksichtigt man nur die wirklich am ersten postoperativen Tag Aufgestandenen (Zahlen in Klammern) - die übrigen 5 waren erst nach dem 2.postoperativen Tag aufgestanden -, dann ergibt sich ein Verhältnis von 10 : 1.

Daß die Ergebnisse einer konsequent und sorgfältig durchgeführten "konservativen" Prophylaxe sich jederzeit mit denen der Antikoagulantienprophylaxe messen können, soll eine zusammenfassende Tabelle zeigen:

	Keine hämodynamische Thromboembolieprophylaxe			Mit hämodynamischer Thromboembolieprophylaxe		
	Zahl d. Op.	Thromb.	tödl. Emb.	Zahl d. Op.	Thromb.	tödl. Emb.
Koller	-	-	0,78 %	-	-	0,19 %
Fritzsche	4311	-	0,32 %	5041	-	0,02 %
Zinser	-	-	-	2480	2,0 %	0,04 %
Schmid	-	-	-	4000	-	0,10 %
Wagner	-	-	-	4430	-	0,13 %
Holtorff, Bergander	1260	1,51 %	0,79 %	1255	0,72 %	0,39 %
Buschbeck	1846	-	0,87 %	6583	-	0,17 %
v. Jaschke	-	-	1,4 %	4430	-	0,13 %

(gekürzt, nach HOLTORFF und BERGANDER 1956)

Diesen Erfolgen konsequent durchgeführter hämodynamisch-prophylaktischer Maßnahmen an die Seite zu stellen sind die Ergebnisse aus der Frauenklinik des St. Marienkrankenhauses zu Ludwigshafen am Rhein unter der Leitung von Herrn Privatdozent Dr. med. B. Michels. In der Zeit von Anfang 1952 bis Mitte 1958 wurden 1621 Patientinnen größeren gynäkologischen Eingriffen (abdominale + vaginale Operationen) unterzogen. Die altersmäßige Verteilung der dabei aufgetretenen Thromboembolien zeigt folgende Tabelle:

Altersgruppen	Zahl d. Op.	Thromb. in %	Emb. in %	tödl. Emb. in %
25 - 35	571	-	1 = 0,17	-
36 - 45	478	2 = 0,41	1 = 0,21	1 = 0,21
46 - 60	499	3 = 0,60	-	1 = 0,20
61 - 80	73	1 = 1,4	-	1 = 1,4

Unter diesen 1621 Patientinnen waren 131, die nach Radikaloperation nach Wertheim einer Serie Radium-Röntgen-Rezidivverhütungsbestrahlungen unterzogen wurden. Dabei ereignete sich weder eine Thrombose noch eine Embolie!

Betrachten wir nur die großen gynäkologischen Eingriffe (Laparotomien + vaginale Operationen), dann ergeben sich folgende Zahlen:

Zahl d. Op.	Thromb. in ‰	Emb. in ‰	tödl. Emb. in ‰
1621	6 = 0,37	2 = 0,12	3 = 0,18

Noch günstiger werden die Ergebnisse, wenn wir auch die kleineren gynäkologischen Operationen (Abrasionen, Sturmorf-Plastiken, Chrobak'sche Diszissionen u. a.) einbeziehen:

Zahl d. Op.	Thromb. in ‰	Emb. in ‰	tödl. Emb. in ‰
3361	6 = 0,18	2 = 0,07	3 = 0,09

In Anlehnung an eine Arbeit von KOLLER, MERZ, STAMM und MARBET (1957), die ihre Thromboemboliestatistik auf operative und nicht operative Fälle ausdehnen, ergibt sich folgende Übersicht:

	Zahl der operativen und nicht op. Fälle	tödl. Emb. in ‰
Koller, Merz, Stamm und Marbet	20 576	21 = 1,02
St. Marienkrankenhaus/ Ludwigshafen/Rhein	5 153	3 = 0,58

Abschließend sei auf eine Arbeit von KÖHLER (1952) hingewiesen, die in der Literatur einzig dasteht. Seit 30 Jahren hätte sich dem Autor bei 13 000 Geburten und gynäkologischen Operationen keine Thromboembolie ereignet. Seine Maßnahmen sind folgende: Da KÖHLER die Thrombose auf das Absinken des Blutdrucks mit Zirkulationsstörungen und auf das Nacktliegen mit starker Abkühlung zurückführt, wärmt er die Patientinnen während der Operation mit Warmwasserschlangen und gibt Herz- und Kreislaufmittel intra operationem. Die Patientin kommt ins vorgewärmte Bett. Das Kopfende des Bettes steht auf 30 cm hohen Holzklötzen, die Oberschenkel stehen fast senkrecht vermittels eines Eisengestells unter der Matratze, die Unterschenkel fast horizontal. Wenn die Patientin aus der Narkose erwacht, wird in den nächsten 2 Stunden die Erhöhung langsam abgebaut, so daß sie nach dieser Zeit horizontal im Bett liegt. Die weitere Nachbehandlung beschränkt sich nur noch auf Beinbewegungen im Bett. Damit sei die Patientin "gesichert" vor Thromboembolien.

IV. ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION

Nach den Untersuchungen von LENGGENHAGER (1948) und APITZ (1942) wurde die postoperative Thrombose als reines Gerinnungsphänomen aufgefaßt und die Blutplättchenagglutination demnach als eine "Teilerscheinung der im Blut ablaufenden Gerinnungsvorgänge". Wichtige Untersuchungsergebnisse zu diesem Problem lieferten in den letzten Jahren JÜRGENS und BRAUNSTEINER (1950), die zeigen konnten, daß die Thrombozyten-Agglutination ein von dem Blutgerinnungsstatus völlig unabhängiger Vorgang ist. Unter der Wirkung von Heparin und heparinähnlichen Substanzen wurde zwar die Fibrinbildung verhindert, nicht so die Plättchenagglutination. Selbst in elektronenoptischen Bildern gelang es nicht, in diesen Agglutinaten Fibrin nachzuweisen. Auch ASCHOFF (1936) und MORAWITZ (1934) fanden den durch agglutinierte Thrombozyten gebildeten Thrombuskopf frei von Fibrin. Erst sekundär kommt es durch Thrombozytenzerfall zur Fibrinausfällung.

Demnach ist die Thrombogenese ein biphasischer Vorgang. Zur 1. Phase rechnen wir die Zusammenballung der Thrombozyten. Zwei Faktoren aus der bekannten Virchow'schen Trias sind dafür verantwortlich zu machen: Veränderte Strömungsverhältnisse und damit die Möglichkeit zu sedimentieren, zum anderen Faktoren, die das "Plasmamilieu" (JÜRGENS und BRAUNSTEINER 1950) und damit die Stabilität der im Blut suspendierten korpuskulären Elemente verändern. Sind die ersten Thrombozytenagglutinate gebildet, dann erst wird Thromboplastinogenase aus den zerfallenden Blutplättchen frei, die eigentliche Gerinnung beginnt und damit die 2. Phase der Thrombogenese. Die 1. Phase der Thrombenbildung wird also von mechanisch-physikalischen Faktoren bestimmt, die 2. Phase in der Hauptsache vom Gerinnungsstatus des Blutes. Man kann demnach nicht sagen, daß "ohne eine Veränderung des Gesamtgerinnungssystems ein schwerer Zustand wie Thromboembolie nicht entstehen kann" (RUNGE 1952), vielmehr ist die kreislaufabhängige Thrombozytenagglutination Voraussetzung, nicht "Teilerscheinung der im Blut ablaufenden Gerinnungsvorgänge". Kreislaufverlangsamung allein vermag diese Agglutination wohl in den seltensten Fällen zu verursachen; es kommen zwei weitere Komponenten hinzu, die sich nur über den Kreislauf im Sinne der Thrombogenese auswirken können und deshalb mit ihm zu dem später zu erörternden "Kreislauffaktor" zusammengefaßt werden können.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß Thrombosen in über 90% der Fälle im Bereich der unteren Extremitäten gefunden werden (NEUMANN 1938, RÖSSLE 1937). Beide Extremitäten, sogar einzelne Extremitätenabschnitte sind in

sehr unterschiedlicher Häufigkeit daran beteiligt. Die linke Extremität ist infolge Veneneinengung durch die Arteria ilica dextra, Arteria hypogastrica sinistra und Arteria sacralis medialis häufiger von einer Thrombosierung betroffen (RITTER 1926, ZILLIACUS 1946, MERZ 1949). An erster Stelle aber steht die Thrombose beider Extremitäten (NEUMANN 1938), ein Beweis dafür, daß entweder von proximal her der venöse Abfluß symmetrisch behindert oder nach distal der arterielle Zufluß ebenso gedrosselt wird.

Die Thrombosierung verläuft nun meist "nach der Regel einer zusammenhängenden Segmentation" (NEUMANN 1938). Sie hat ihre Ursachen in der Überkreuzung der Venen durch Knochen, Bänder und Sehnen, von denen durch Blutstauung die Thrombenbildung häufig ihren Ausgang nimmt. Diese Annahme wird dadurch gestützt, daß bei Patienten mit Senkfüßen diese segmentierten Thromben häufiger gefunden werden als bei normalen Füßen (NEUMANN).

In den Verbindungsvenen zwischen Fuß und Unterschenkel, Unterschenkel und Oberschenkel tritt die Thrombosierung nach NEUMANN weit zurück. In diesen gelenknahen Venen wird das Blut durch Bewegung der Extremitäten in dauernder Unruhe gehalten; die im Rete articulare genus, Rete malleolare und Rete calcaneare vorhandene innige Verflechtung und Anastomosierung zwischen oberflächlichem und tiefem Venensystem erlaubt je nach Druckdifferenz ein Strömen des Blutes bald in der einen, bald in der anderen Richtung und verhindert so die Agglutination der Thrombozyten.

Vergleicht man die Thromboemboliefrequenz in der inneren Medizin und nach chirurgischen Eingriffen - JÜRGENS (1952) betont die Gemeinsamkeit der Pathogenese der postoperativen und internen Fernthrombose -, so überwiegen deutlich die internen Erkrankungen (STÄMMLER und WILHELMS 1953). Da bei letzteren der Blutgerinnungsstatus meist geringere Veränderungen zeigt als in der postoperativen Phase, die Thrombose aber trotzdem weit häufiger ist, ergibt sich daraus wiederum die hohe Bedeutung des "Kreislauffaktors", (s. unten). Eine Analyse der einzelnen internistischen Erkrankungen bezüglich ihrer Bedeutung für die Thromboembolie zeigt an erster Stelle mit 10% die Herz- und Kreislaufaffektionen (STAMM 1956). SPOHN (1951) fand bei 66,2% aller an Embolie Verstorbenen Herz- und Gefäßkrankheiten. NÄGELI und MATIS (1954) sehen mit anderen in den durch die Dekompensation des Herzens verschlechterten Strömungsverhältnissen in den unteren Extremitäten die Hauptbedeutung für die spontane Thrombose. JÜRGENS (1955) und HEINRICH (1957) legen das Hauptgewicht auf die Gerinnungsveränderungen des Blutes.

Herzinsuffizienz macht nicht nur Rückstau in den Extremitäten, sondern auch

in die Leber. Dabei kommt es zur Leberparenchymschädigung und, da die Leber in den Stoffwechsel der Gerinnungsfaktoren unmittelbar eingreift, zu einer Verminderung von Prothrombin, Faktor V, weniger Faktor VII (DEUTSCH und FRISCHAUF 1951, JÜRGENS 1955). Nach Ansicht der Autoren, die in der Gerinnungsveränderung des Blutes die Hauptursache für die Thromboembolie sehen, bedeutet das absolute Thromboseschutz. Trotz Hypoprothrombinämie und nachgewiesener Hypokoagulabilität bei dekompensierten Herzen wurden dennoch häufig Thromboembolien beobachtet (JÜRGENS 1952).

Kommt es unter Digitalismedikation zur Rekompensation und Entlastung des Lebergewebes, dann resultiert daraus im Zuge der Überkompensation Hyperprothrombinämie, Hyperkoagulabilität und tatsächlich eine Zunahme der Thromboembolien. Es ist nun ein Widerspruch, wenn die gleiche Thrombose einmal durch Hypo-, einmal durch Hyperkoagulabilität entstehen sollte. Die biphasische Thrombogenese gibt uns die Erklärung: Schlechte Zirkulationsverhältnisse in den unteren Extremitäten führen in dem einen Fall zu einer ausgehenden Thrombozytenagglutination, deren Thromboplastinogenasemengen ausreichen, selbst hypokoagulables Blut zur Gerinnung gleichsam zu zwingen.

Kommt es dagegen zur Zeit der Dekompensation nur zu kleinen Plättchenagglutinaten, so reicht ihre Aktivität nicht aus, eine Blutgerinnung zu erzielen. Im Augenblick der Rekompensation aber manifestiert sich unter der Zunahme der Blutkoagulabilität die Thrombose. Das entspricht ganz der Aussage JÜRGENS' (1952), daß eine Thromboembolie meist gefunden wird zu einer Zeit, wo es dem Patienten wieder besser geht, also zur Zeit der Reparierung der kardialen Insuffizienz.

Vitamin K-Mangelzustände können zu dem Krankheitsbild der hämorrhagischen Diathese führen. Diese Gruppe der Erkrankungen ist klinisch vor allem durch den Verschlúßikterus vertreten. Durch Rückstau der Lebergalle kommt es zur Leberschädigung mit Verminderung ihrer Funktion. Diese äußert sich in einem deutlichen Abfall von Prothrombin, Faktor V und Faktor VII. Trotz stark verlängerter Blutgerinnung kam es nach LEDERLE (1955) paradoxerweise mehrmals zu tödlichen Lungenembolien. Fordert man zur Verminderung der Thromboembolien im Rahmen der Therapie mit Antikoagulantien allgemein eine Senkung des Prothrombinwertes auf 10 - 30%, so entsprächen die Werte bei Ikterus ganz und gar dem therapeutischen Optimum. Daß es trotzdem zur Thrombenbildung kommen kann, läßt wiederum nur den Schluß zu, daß der Gerinnbarkeit des Blutes nur eine zweitrangige, dem "Kreislauffaktor" (s. unten) die Hauptbedeutung bei der Thrombogenese zukommt.

Die Bedeutung des "Kreislauffaktors" für die Thrombenbildung erhellt weiter aus der Arterien-Venenverteilung der Thrombosen. In Arterien sind Thromben ungleich seltener als in Venen. Selbst bei schwersten Veränderungen der Arterienintima und des Arterienendothels (Mesaortitis luica, Arteriosklerose u.a.) kommen kaum Thrombosisierungen vor. Arterien haben keine Prädispositionsstellen wie Venen (APITZ 1944). Ausgedehnte Thromben entwickeln sich in den Arterien nur bei starker Stromverlangsamung, z. B. in der Agonie (STÄMMLER und WILHELMS 1953). NÄGELI und MATIS (1955) konnten eine Thrombisierung der Arteria basialis bei teilweiser Abklemmung beobachten.

Wichtig ist weiter die Feststellung, daß Patienten, die an einem zerfallenden karzinomatösen Tumor, einer Infektionskrankheit, einer Lebercirrhose mit Stauungsorganen u. ä. leiden, so gut wie nie einer Thromboembolie erliegen, so lange sie ihren täglichen Lebensgewohnheiten nachgehen und sich außer Bett aufhalten, ganz gleich ob Hypo- oder Hyperkoagulabilität des Blutes besteht. Sobald sie aber ins Bett gelegt werden, steigt die Thromboemboliehäufigkeit sofort rapide an, woraus die Bedeutung des "Kreislauffaktors" wiederum offensichtlich wird.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde immer wieder gezeigt, wie empfindlich das Gefäßendothel auf die verschiedensten Noxen zu reagieren vermag. Ätzende Endothelverletzungen (RIBBERT 1912), Verletzungen mit Diathermieströmen (FONIO und VANNOTTI 1934) führten in der Regel zur Thrombenbildung. O₂-Mangel durch Ausschaltung der Vasa vasorum während 40 Stunden verursacht eine vollständige Zerstörung und Desquamation des Endothels (O'NEILL 1947). Weiterhin kann das Endothel auch vom Blut her geschädigt werden. Diese Noxen gelangen bei Infektionen als Bakterientoxine, durch Resorption von Hämatomen und Nekrosen aus dem Operationsgebiet, aus zerfallenden Tumoren als toxische Eiweißzerfallsprodukte in die Blutbahn und wirken schädigend auf die Gefäßintima als Erfolgsorgan ein (HALSE 1953, ZSCHAU 1931, RITTER 1926, HENSCHEN 1955). Als Zellen des retikulo-endothelialen Systems haben die Endothelien ihre Fähigkeit der Resorption, Speicherung, Phagozytose und Vermehrung bewahrt (RITTER 1926). Sie reagieren demnach auf äußere Reize nach Überschreiten ihrer jeweiligen physiologischen Toleranzbreite mit Quellung, Vakuolisierung, Proliferation bis zur Nekrose. ZSCHAU (1931) bestätigt diese Auffassung; er fand ähnliche Veränderungen vornehmlich an Stellen verminderter Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und vor Venenklappen. Wenn dennoch bei einer Thrombose das Gefäßendothel selten Veränderungen in seiner Zellstruktur zeigt, so spricht das keineswegs gegen Veränderungen in der Feinstruktur (KOLLER 1949). Als Ausdruck dieser Beeinflussung

kann es zu Veränderungen der Oberflächenbeschaffenheit der Endothelzellen und zu physikalisch-chemischen Grenzflächenveränderungen (RITTER 1926) kommen, die die Thrombozytenanlagerung begünstigen. Aus der veränderten Stoffwechsellaage so geschädigter Endothelien erklärt sich auch die von SAWYER, DEUTSCH und PATE (1955) bei der Thrombose gefundene Umkehr der Potentialverhältnisse zwischen Intima und Adventitia. Physiologischerweise trägt die Intima eine negative Ladung. Eine Verminderung dieser Ladung hat notwendige Folgen auf die korpuskulären Elemente des Blutes und muß ihre Sedimentation begünstigen. Nach FONIO und VANNOTTI (1934) führt die Injektion einer 3%-igen Thrombinlösung bei intaktem Endothel niemals zu einer Thrombose. Ebenso werden nach Bluttransfusionen in der Regel keine Thrombosen beobachtet, obwohl dabei Thrombokinasen und Prothrombin in großen Mengen einverleibt werden.

Die Endothelreaktion nach RAPPERT (1955), HOLTORFF (1957) und NEUDA (1952 a) als allergisch-hyperergisch aufzufassen und ihr eine größere Bedeutung für die Thrombose beizumessen, ist sehr unwahrscheinlich, da die rheumatische Endokarditis als klassisches Beispiel der Endothelallergisierung so gut wie nie mit der spontanen Fernthrombose zusammenfällt. Bei Hyperadrenalismus verschiedenster Genese wurde übereinstimmend eine Zunahme der Thromboembolie beobachtet (CHWALLA 1955, BELLER 1954). Und da alle allergischen Erkrankungen heute am erfolgreichsten mit Cortison-Präparaten behandelt werden, ergibt sich die notwendige Folgerung, daß Hyperadrenalismus jede Thromboembolie verhindern müßte. Das Gegenteil aber ist der Fall.

Am lebenden Tier beobachtete ASCHOFF (1938) bei Stromverlangsamung in den kleinen Venen eine Ablagerung von Blutplättchen. Wurde der Blutstrom wieder schneller, so zerstreuten sich diese Thrombozytenhäufchen in kurzer Zeit und bildeten niemals einen Thrombus. Nach all diesen Untersuchungen können wir mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß in der Mehrzahl der Fälle eine mehr oder minder große Endothelläsion an der Thrombusentstehung beteiligt ist.

In der Frage der Endothelläsion wurden bisher zwei unmeßbare, aber dennoch entscheidende Faktoren zu wenig beachtet: Konstitution und Rasse. Diese Faktoren sind es, die bestimmte Reaktionen des Organismus (Endothelalteration, Veränderungen des Gerinnungsstatus des Blutes) auf äußere und innere Schädlichkeiten überhaupt erst möglich machen und deren Ablauf steuern. Nach BONNE (1938) ereigneten sich unter den Eingeborenen von Niederländisch-Indien nur ausnahmsweise tödliche Embolien, während Europäer die gleiche Thromboemboliefrequenz zeigten wie in Europa.

Stellen wir einen solchen Unsicherheitsfaktor in Rechnung, dann ist jeder Versuch, eine eventuelle Thrombosegefahr mit den bislang zur Verfügung stehenden physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden exakt erkennen zu wollen, zum Scheitern verurteilt. Die Vielzahl dieser Methoden (s. S. 34), von denen keine überzeugen konnte, zeigt die Vergeblichkeit solchen Unterfangens. Diese Tatsache lenkt unsere Aufmerksamkeit weg von der Bedeutung der Gerinnungsveränderungen für die Thrombogenese und hin auf den Kreislauf und das konstitutionsgeprägte Endothel.

Nun ist die Endothelläsion keine absolute, sondern eine vom Kreislauf ganz und gar abhängige Größe. Abgesehen von der Endothelschädigung bei O_2 -Mangel, die auf jeden Fall von der Blutströmung abhängt, kreisen die übrigen für das Endothel toxischen Stoffe im gesamten Gefäßsystem in nahezu gleicher Konzentration. Bei intaktem Kreislauf wirken diese Noxen nur kurze Zeit und gleichmäßig auf das gesamte Gefäßendothel, ehe sie in der Leber unschädlich gemacht oder durch die Niere ausgeschieden werden. Unter diesen Umständen kommt es an keiner Stelle des Gefäßsystems zu einer die Thrombozytenagglutination besonders begünstigenden Endothelalteration.

Ob die mit dem Alter zunehmenden Umbauvorgänge in den Venen der unteren Extremität (Einbau nichteiweißhaltigen Materials wie Cholesterin und Calcium in die Venenwände: BÜRGER (1954) und KÜHN (1951)) der Einwirkung dieser Noxen entgegenkommen, ist zumindest nicht sehr entscheidend. Es müßte das Ereignis der Thromboembolie, das selbst im Alter doch relativ selten ist, viel häufiger eintreten, da diese Wandveränderungen altersbedingt, d.h. mehr oder weniger bei jedem Menschen vorhanden sind.

Kommt es nun irgendwo im Gefäßsystem zu einer Stromverlangsamung, sei es durch Stauung, sei es durch Minderangebot von arteriellem Blut im Rahmen der "Inaktivitätsanämie" (s. unten), dann vermag die längere Einwirkung dieser schädigenden Agenzien einen größeren Endothelschaden zu setzen als anderswo. Da Stromverlangsamung vornehmlich in den Venen der unteren Extremität anzutreffen ist, erklärt sich damit zwanglos diese Prädispositionsstelle. Jede vom Blut her verursachte Endothelalteration zeigt demnach eine direkte Abhängigkeit von der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes: Je größer die Strömungsgeschwindigkeit, um so geringer der Endothelschaden, je geringer die Blutströmung, um so größer die Endothelläsion. Wir gebrauchen deshalb im folgenden nicht mehr den Begriff der Endothelläsion, sondern lassen ihn als kreislaufabhängige Komponente in dem neuen Begriff des Kreislauffaktors aufgehen.

Nun ist aber von Bedeutung die in den einzelnen Venengebieten zu vermutende sehr verschiedene Reaktionsschwelle des Endothels auf vom Blut her wirkende Noxen. Zwischen den Elementen des strömenden Blutes und den Gefäßendothelien bestehen mannigfache Wechselwirkungen. RITTER (1926) und HENSCHEN (1955) sprechen von Blut und Gefäßwand als einer funktionellen Einheit. Da nun das Venenblut physiologischerweise eine nach Quellorganen (Niere, Darm, Leber, Milz, Muskulatur u. a.) wechselnde Zusammensetzung hat, wäre eine Beeinflussung der physiologisch-chemischen Abläufe in den Gefäßendothelien denkbar, woraus eine Veränderung der Toleranzbreite bezüglich schädigender Noxen resultierte. So fände die häufige Thrombose der Extremitätenvenen und die seltene Thrombosierung bei Stauungszuständen innerer Organe eine Erklärung.

Jede Belastung des Organismus wie Infektionen, Störungen der inneren Sekretion, zerfallende maligne Tumoren, operative Belastungen u. a. m. setzen einen Regulationsmechanismus in Gang, der zu eintönigen, stereotypen Blutveränderungen führt. Hier interessiert vor allem der Albumin-Globulinquotient. Im Rahmen der "vegetativen Gesamtumschaltung" oder des "Adaptationssyndroms" wird übereinstimmend in den ersten Tagen nach der Operation ein Absinken der Albumine und eine Vermehrung der γ - und α -Globuline festgestellt (GRUNDMANN und FISCHER 1953, MARGGRAF 1955, EPPINGER 1931). Ebenso zeigt das Fibrinogen eine Vermehrung über den 6. postoperativen Tag hinaus (ZETTEL und KNEDEL 1952). Diese Vermehrung der grobdispersen Eiweißkörper verursacht Ladungsveränderungen der korpuskulären Elemente des Blutes. Die Blutplättchen sind negativ geladen und wandern im elektrischen Feld zur Anode. Das gleiche Verhalten zeigen die Erythrozyten. Eine Verschiebung der Albumin-Globulin-Relation zugunsten der Globuline führt zu einer Verminderung der negativen Ladung der Thrombozyten und Erythrozyten und damit zu einer erhöhten Sedimentationsbereitschaft.

KNISELY, BLOCH, ELIOT und WARNER (1947) konnten in den Mesenterialgefäßen beim Tier und in den Konjunktivalgefäßen beim Menschen bei Krankheitszuständen mit erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit Zusammenballungen von Erythrozyten zu kleinen Klümpchen beobachten. Die korpuskulären Blutelemente senken sich auf die tiefste Stelle der Venenwand nach Art der "sludge-formation", während sich das Plasma mit etwas größerer Geschwindigkeit darüber hinweg bewegt. Damit ist noch kein Thrombus entstanden, seine Entstehung aber begünstigt. Diese veränderte Albumin-Globulin-Relation wirkt sich nun im gesamten Gefäßsystem in gleicher Weise aus. Jedes Gefäß hat eine bestimmte kritische Geschwindigkeit (WRIGHT 1952). Solange

diese nicht unterschritten wird, kommt es selbst bei stark erhöhter Sedimentationsneigung der Thrombozyten und Erythrozyten zu keiner Entmischung des Blutes. Bei einer Strömungsverlangsamung gelangen die Blutkörperchen und -plättchen aus dem Achsenstrom in die plasmatische Randzone, treten in nähere Beziehung zu den Gefäßendothelien und können hier gegebenenfalls agglutinieren. Daß dieser Vorgang tatsächlich bei der Thrombusentstehung eine Rolle spielen muß, zeigt die Feststellung von LENGGENHAGER (1948), daß die Haftstelle des Thrombuskopfes fast immer an der tiefsten Stelle der Vene gefunden wird.

Wir sehen also die gleiche Abhängigkeit zwischen Thrombozytensedimentation und Strömungsgeschwindigkeit des Blutes: Je langsamer die Blutströmung, um so größer die Sedimentationsgeschwindigkeit. Damit haben wir eine weitere Teilkomponente des "Kreislauffaktors" gefunden. Da ohne Kreislaufverlangsamung weder eine Endothelalteration über das auch in anderen Gefäßen vorhandene Maß noch eine Thrombozytensedimentation über das auch in anderen Gefäßen vorhandene Maß möglich ist, fassen wir dieses Abhängigkeitsverhältnis zwischen Kreislauf, Endothelschädigung und Thrombozytensedimentation vereinfachend unter dem Kreislauffaktor zusammen.

Manche Autoren betonen immer wieder, daß der Strömungsverlangsamung des Blutes für die Thrombogenese nur eine geringe Bedeutung zukomme, denn: In Varizen, wo das Blut extrem langsam fließt, kommt unter physiologischen Bedingungen kaum Thrombosierung vor. Längere Abschnürung der Extremitäten bei völliger arterieller und venöser Stase führt praktisch nie zu Thrombosen im gestauten Blut (HALSE 1949). Bei Lebercirrhosen mit Caput Medusae, Stauungspapille, Stauungslunge, Stokes'scher Kragen ist eine Thrombose in den Venen äußerst selten (LENGGENHAGER 1948). Viele Autoren berufen sich auf die Versuche BAUMGARTENS (1925), der Venen doppelt unterband und nach Tagen das Blut flüssig fand. Versuche ZEHNDERS (1947) zeigten das Blut nach 12 - 18 Tagen zwar flüssig, eine Kontrolle am 2. - 3. Tag jedoch ergab eine vollkommene Thrombosierung des Gefäßes. In den folgenden Tagen wurde der Thrombus durch Fibrinolyse aufgelöst, denn im flüssigen Blut ließ sich kein Fibrinogen mehr nachweisen.

Damit ist erwiesen, daß auch bei intaktem Endothel und normalen Bluteiweißverhältnissen eine Thrombose möglich ist. Trotzdem wird dieser Fall höchst selten eintreffen, da eine vollkommene Stase des Blutes selbst unter ungünstigsten Bedingungen kaum jemals über Tage andauern wird. Es ist vielmehr das ganze thrombotische Geschehen unter dem Aspekt nicht so sehr der Stromver-

langsamung oder der Stauung als des Kreislauffaktors zu betrachten. Die Strömungsverminderung bekommt so eine ganz andere Bedeutung. Überdies ist weniger die Blutfülle mit Stauungsorganen viel eher Blutmangel, wie wir ihn bei Bettlägerigen häufig in den unteren Extremitäten finden, für die Thrombose verantwortlich zu machen.

Viele Autoren stehen auf dem Standpunkt, ohne Gerinnungsveränderungen des Blutes keine Thrombose. Von dieser Annahme ausgehend, führt sie der Weg folgerichtig zu zahlreichen Methoden der Bestimmung einzelner an der Blutgerinnung beteiligter Faktoren. Man hoffte, Gerinnungsveränderungen (= Thrombosegefährdung) frühzeitig entdecken und ihnen durch entsprechende Maßnahmen begegnen zu können. Alle oben angeführten Methoden einschließlich der Prothrombinbestimmung enttäuschten. An Steigerungen der Blutgerinnung schloß sich nicht die erwartete Thrombose an (IMDAHL 1957). Selbst bei normaler oder meßbar verzögerter Gerinnung erlebten RITTER (1955), NÄGELI und MATIS (1955) u. v. a. unerwartet tödliche Embolien. HEYNEMANN (1949 a) und IMDAHL (1957) fanden nicht einmal eine gesetzmäßige Abhängigkeit zwischen Prothrombinwert und Gesamtgerinnungszeit des Blutes. Reproduzierbare Laboratoriumsmethoden zur Bestimmung einzelner Gerinnungsfaktoren lassen demnach nicht nur keine sichere Thrombosegefährdung voraussagen, sie erlauben nicht einmal eine verbindliche Aussage über den Gerinnungsstatus des Blutes.

Daß es damit seine Richtigkeit hat, erhellt aus dem Vergleich zwischen Theorie und Praxis. REHN (1948), GIESE (1949), WIMHÖFER und HARTERT (1951) und SOERGEL (1955) konnten einen typischen postoperativen Kurvenverlauf der Prothrombinwerte ermitteln mit Höhepunkten um den 2. und 8. postoperativen Tag. Wäre mit dem doch sehr häufig beobachteten Prothrombinanstieg notwendig eine Gerinnungsverkürzung des Blutes verbunden, dann müßte bei der "eminenten Bedeutung" der Gerinnungsverhältnisse die Thromboembolie weit häufiger sein. Daß dem nicht so ist, resultiert aus der weniger "eminenten Bedeutung" der Gerinnungsverhältnisse des Blutes, zum anderen aus der Tatsache, daß eine Steigerung des Prothrombinwertes eine Hyperkoagulabilität des Blutes verursachen kann, aber nicht muß. MARX (1948) stellte durch Versuche fest, daß einzelne Gerinnungsfaktoren des Blutes (Thrombin und Fibrinogen) im gleichen Verhältnis variiert gleiche Gerinnungsgeschwindigkeiten ergaben, d. h. es ergab sich eine überwiegende Bedeutung der Quantenkorrelation Thrombin - Fibrinogen über die der Absolutkonzentration. Eine Variation aber im ungleichen Verhältnis (= Störung einzelner Gerinnungsfaktoren) führt zur Dysharmonie eines komplexen Systems, zur Hyperkoagulabi-

lität, zur Thrombose. Es ist aber auch der Fall vorstellbar, daß sich zwei oder mehrere Einzelstörungen gegenseitig im Sinne einer normalen oder gar verminderten Gerinnungswert kompensieren: Hyperprothrombinämie - Hypokoagulabilität. GAEHTGENS (1946) fand bei schwangeren Frauen Prothrombinwerte von 160%, THORDARSON (1941) sogar solche bis zu 310%. Trotzdem sind Thromboembolien bei Schwangeren zehnmal seltener als in der operativen Gynäkologie. Die Bestimmung einzelner Gerinnungsfaktoren zur Beurteilung des Gerinnungsstatus des Blutes und zur Früherkennung einer Thrombosegefährdung birgt so viele Möglichkeiten zu Fehlschlüssen, daß daraus niemals eine Thromboseprophylaxe aufgebaut werden kann.

Neuerdings wird der Thrombelastographie die meiste Beachtung geschenkt. Diese Methode erfaßt nicht einzelne Gerinnungsfaktoren, sie beurteilt vielmehr die Blutgerinnung nach dem unterschiedlichen Verhalten des durch das Zusammenspiel aller an der Gerinnung beteiligten Faktoren entstandenen Blutgerinnsels. HARTERT (1955) nennt die Thrombelastographie die Methode der "globalen" Gerinnungsmessung. Wenn oben gesagt wurde, daß aus Veränderungen einzelner oder mehrerer Gerinnungsfaktoren nur unsichere Aussagen bezüglich des Gerinnungszustandes des Blutes zu machen sind, so trifft das für die Thrombelastographie in keiner Weise zu; sie erfaßt das komplexe Zusammenwirken aller Gerinnungsfaktoren ohne Rücksicht auf die Konzentration einzelner Teilkomponenten, die nur dann, wenn sie auf die Gerinnungseigenschaft des Blutes einen Einfluß ausüben, für die Thrombogenese von Belang sind. Unter diesem Aspekt halten wir die Thrombelastographie für ein absolut sicheres Verfahren, den Gerinnungsstatus des Blutes zu erfassen.

In der Tat gelang es mit der Thrombelastographie weit häufiger als mit allen anderen Methoden, eine Verkürzung der Gerinnungszeit und damit eine Thrombosegefährdung zu erkennen. Unter 1048 Patientinnen, die keine Verkürzung im Thrombelastogramm zeigten, kam es zu 4 Thromboembolien. Bei 763 Patientinnen, die eine deutliche Verkürzung erkennen ließen, ereigneten sich unter Antikoagulantienmedikation 21 Thromboembolien (HARTERT 1953). Trotzdem hat auch dieses Verfahren nicht befriedigt. FISCHER und MOGHISSI (1955) zeigten an einem umfangreichen Material, daß sich zwar häufig eine Gerinnungsverkürzung, viel seltener aber eine postoperative Thrombose durch die Thrombelastographie voraussagen läßt. Warum kommt es in der Mehrzahl nicht zu einer Thromboembolie trotz deutlicher Gerinnungsverkürzung im Thrombelastogramm? Wie ist die Entstehung einer Thrombose möglich, wenn ganz offensichtlich eine Normo- oder Hypokoagulabilität vorliegt? Allgemein macht man die Ungenauigkeit und Unzuverlässigkeit der Thrombelastographie

dafür verantwortlich. Nach unserer Ansicht zu Unrecht. Vielmehr sind wir genötigt anzunehmen, daß dem Gerinnungsstatus des Blutes nicht die ihm oft zudiktierte große Bedeutung für die Thrombogenese zukommt. Es muß ein Faktor gefunden werden, der durch alle diffizilen Laboratoriumsmethoden nicht zu erfassen ist, der den Gerinnungsverhältnissen des Blutes überzuordnen ist, der bei Hyperkoagulabilität beschleunigt zu einer Thrombusbildung führt, der aber auch bei Normo- oder Hypokoagulabilität eine Thrombose gleichsam erzwingen kann, der bestimmt, ob sich bei verändertem Gerinnungsstatus eine Thrombose manifestiert oder nicht. Allen diesen Forderungen wird der Kreislauffaktor gerecht.

Einen Hinweis auf den Vorrang des Kreislauffaktors bei der Thrombusentstehung vor den Gerinnungsverhältnissen des Blutes sehen wir auch in den sehr unterschiedlichen Angaben des prophylaktischen bzw. therapeutischen Optimums der Prothrombinwerte. Prophylaktisch werden 20 - 80% für ausreichend gehalten, während therapeutisch übereinstimmend ein Wert von 10 - 30% Quick gefordert wird (SCHWENZER 1953, PERLICK 1954, THEDERING 1955, REITINGER und RIESS 1955). Da bei der Thrombogenese der Kreislauffaktor eine übergeordnete Rolle spielt, der Gerinnungsstatus des Blutes die Thrombusbildung nur begünstigt, mag in den meisten Fällen jeder Prothrombinwert zwischen 20 und 80% als ausreichend imponieren. Bei manifester Thrombose verliert der Kreislauffaktor an Bedeutung. Das Weiterwachsen des Thrombus wird vornehmlich von dem Gerinnungszustand des Blutes bestimmt, weshalb nur von einem radikalen Eingriff in die Gerinnungsfaktoren ein Erfolg zu erwarten ist.

Einen weiteren Beweis für die überragende Bedeutung des Kreislauffaktors im Rahmen des ganzen Thrombosegeschehens liefern die Erfolge, die mit "konservativen", auf die Verbesserung der Hämodynamik abzielenden Maßnahmen erreicht wurden. Selbst der voreingenommenste Leser muß zugeben, daß sie in keiner Weise hinter den zugestandenen, mit Antikoagulantien erreichten Erfolgen zurückstehen. Wenn man bedenkt, daß 24 Stunden am Tag der Prothrombinwert mit gerinnungshemmenden Mitteln oft bis in die Nähe der hämorrhagischen Diathese gesenkt wird, eine Kreislaufbehandlung günstigenfalls einige Stunden am Tag betrieben die gleichen Erfolge zeitigt und mit Sofortaufstehen - eine Maßnahme, die den normalen Bedingungen im Alltag, wo praktisch keine Fernthrombose beobachtet wird, am nächsten kommt - die Thromboembolie ungeachtet der Gerinnungsverhältnisse des Blutes nahezu gänzlich vermieden wird, so kann an der primären Verursachung der Thrombose durch einen normalen Kreislauffaktor letztlich kein Zweifel mehr sein,

und die hohe Wertschätzung des Gerinnungszustandes des Blutes für die Thrombogenese, die dem Kreislauf lediglich die bescheidene Rolle eines "Lokalisationsfaktors" zuzuteilen pflegte, ist damit überwunden.

Blutstromverlangsamung kann hervorgerufen werden einmal durch Rückstau mit Erschwerung des venösen Abflusses. Rechtsinsuffizienz, postoperativer Meteorismus, Lebercirrhose mit Aszites behindern den Zufluß zum Herzen, die Venen sind prall gefüllt, die Einwirkung schädigender Noxen auf das Endothel und die Thrombozytensedimentation wird stark begünstigt. Besondere Bedeutung aber für die Thrombusentstehung kommt der Minderdurchblutung der unteren Extremität zu. In dieser Annahme bestärkt uns vor allem die Tatsache der hohen Thrombosefrequenz bei Linksinsuffizienz und deren Kompensation, bei Lähmungen der unteren Extremitäten und die überraschende Thromboembolie bei Augen-Patienten (Cataract, Ablatio retinae) (mündl. Mitteilung von Professor Dr. H.-G. Fassbender/Mainz), die außer strenger Bettruhe keine Anzeichen einer Thrombosebegünstigung bieten.

Die Muskulatur der unteren Extremität ist im Hinblick auf die von ihr geforderten hohen Leistungen reichlich durchblutet. Sie besitzt eine hohe Kapillardichte und als Rückleitung großer Blutmengen ein ausgedehntes tiefes wie subkutan Venensystem. Als Motor dient die Muskulatur, die durch Kompression der klappenreichen Venen das Blut entgegen dem hydrostatischen Druck zum Herzen zurücktreibt. Wird diese Extremität bei Bettlägerigkeit ruhiggestellt, so greift der Organismus im Rahmen der Rein'schen ökonomischen Blutverteilung zu regulatorischen Maßnahmen. Es kommt zur Verminderung des arteriellen Zuflusses, zur Mangel durchblutung infolge Inaktivität, zur Inaktivitätsanämie. So hat WRIGHT (1950) mit Hilfe von radioaktivem Natrium gezeigt, wie bis zum 10. - 12. postoperativen Tag eine Verlängerung der Blutströmungszeit in den Beinvenen von 25 - 45 Sekunden eintritt. Durch Wegfall des hydrostatischen Druckes, der auf die Venenwandung als Konstriktionsreiz wirkt, ist die Anpassung des venösen Schenkels an die vorhandene Blutmenge ungenügend. Durch Bettwärme werden die oberflächlichen kutanen und subkutanen Venen weit geöffnet und übernehmen über die sehr zahlreichen Anastomosen Zuflüsse aus den tiefen Venen. Daraus resultiert eine deutliche Strömungsverlangsamung vor allem in den tiefen Venen; die wichtigste Bedingung zur Entwicklung eines anormalen Kreislauffaktors ist damit erfüllt.

In diesem Zusammenhang bekommt die Neuda'sche Theorie als Sonderform der Endothelläsion eine besondere Bedeutung: Die Venen der unteren Extremität sind bezüglich ihrer Motilität auf den hydrostatischen Druck angewiesen.

Fällt dieser allseitige Druck auf die Venenwand bei Bettlägerigkeit weg, dann kollabieren die Venen, klemmen die die Gefäßintima ernährenden Vasa vasorum ab und führen vor allem an den gefäßreichen Venenklappen zu schweren Endothelalterationen. Stellen wir das untere Bettende 25 cm höher, dann müssen obengenannte Schädigungen des Endothels geradezu provoziert werden. Diese Maßnahme kennen wir aber als Schmid'sche Hochlagerung, eine Methode, die großes Ansehen genießt, da sie die Thromboembolie deutlich zu senken vermag. Bei Rückflußstauung angewandt (bei Rechtsinsuffizienz, Meteorismus, Aszites u. a.) hat sie ganz entschiedene Vorzüge; sie erhöht den hydrostatischen Druck proximalwärts beträchtlich und hilft so das bestehende Strömungshindernis überwinden. Sind aber infolge Inaktivitätsanämie die tiefen Venen ungenügend gefüllt, der Druck auf die Venenwand gering, dann führt die Schmid'sche Hochlagerung nicht nur zu einer weiteren Druckminderung, sondern sogar zu einer Umkehr der hydrostatischen Druckschichtung, indem der Druck gegen die Vena cava caudalis zwar ansteigt, in der Peripherie jedoch bis gegen den Nullpunkt absinkt. Die Folge ist ein ausgedehnter peripherer Venenkollaps, der die Neuda'sche Gefäßalteration verursachen kann. So ließe sich vielleicht erklären, daß trotz Strömungsbegünstigung durch Schmid'sche Hochlagerung Thromboembolien nicht ganz zu vermeiden waren. Der Schluß, daß Hochlagerung immer gleichbedeutend sei mit Strömungsbeschleunigung, ist falsch. Tatsächlich wird die Schmid'sche Lagerung zu einer Strömungsbeschleunigung nur dann führen, wenn reichlich Blut vor einem Hindernis aufgestaut wird. Niemals aber kann mehr Blut abfließen als zufließt. Gerade das ist bei der Inaktivitätsanämie der Fall: Dem verminderten arteriellen Zufluß entspricht der reduzierte venöse Abfluß ohne Rücksicht auf Hochlagerung. Die Schmid'sche Lagerung ist demnach bei Zuständen venöser Abflußbehinderung uneingeschränkt anzuwenden, bei arteriellem Minderangebot jedoch nur in Verbindung mit ausgiebigen aktiven Beinbewegungen, womit der thrombosefördernden Inaktivitätsanämie begegnet wird.

Natürlich ist der Gerinnungsstatus des Blutes nicht ohne Bedeutung und sicher häufig der letzte Anstoß für eine vor allem überstürzte Thrombusentstehung. Die 1. Phase der Thrombogenese haben wir von mechanisch-physikalischen Faktoren abhängig gemacht. Die 2. Phase, die Ausbildung des roten Gerinnungsthrombus, wird in der Hauptsache vom Gerinnungsstatus bestimmt. Führt ein anormaler Kreislauffaktor zu einem Thrombozytenagglutinat, so ist dadurch schon unabhängig von einer eventuellen Hyperkoagulabilität des Blutes die Thrombusbildung äußerst begünstigt. Allein die Agglutination der Blutplättchen, die unter der Einwirkung der Eiweißzerfallsprodukte eine erhöhte Zerfallsgeschwindigkeit und eine deutliche Resistenzminderung zeigen (KÖ-

NIG 1931), beschleunigt die Thrombokinasenbildung und damit die Blutgerinnung (JÜRGENS 1950). Erst jetzt greifen die Gerinnungsverhältnisse mitbestimmend in die Genese der Thrombose ein. Je nach dem Gleichgewichtszustand zwischen Gerinnungs- und fibrinolytischem Potential kommt es mehr oder weniger schnell zu einer der freiwerdenden Thrombokinasen adäquaten Thrombinmenge. Das entstehende Fibrinnetz verfestigt das Agglutinat und kann durch Anlagerung aller korpuskulären Elemente des Blutes an seiner Oberfläche bis zum Gefäßverschluß führen. Das Resultat ist eine vollkommene Blutstase proximal und distal des Verschlusses und die Bildung eines ascendierenden oder descendierenden roten Gerinnungsthrombus (WERTHEMANN und RUTISHAUSER 1955). Sowohl das oberflächliche appositionelle Wachstum wie die Verfestigung der stagnierenden Blutsäule wird begünstigt durch die retrahierende Eigenschaft der Thrombozyten. Nach Ausbildung des Fibrinnetzes beginnen die Thrombozyten zu schrumpfen, üben einen Zug auf die Fibrinfasern aus und pressen die in den Spalträumen des Abscheidungsthrombus im Überschuß vorhandene Thrombokinasen ab. Diese diffundiert in die Umgebung und führt zu einer beschleunigten Fibrinfällung mit Einschluß von Leukozyten und Erythrozyten und damit zum roten Gerinnungsthrombus. Der weiße Abscheidungsthrombus entsteht also im strömenden, der rote Gerinnungsthrombus vornehmlich im stagnierenden Blut (LENGGENHAGER 1948, STÄMMLER und WILHELMS 1953).

Wie wir gesehen haben, ist die Thrombusbildung ein biphysischer Vorgang. Die 1. Phase wird von einem normalen oder anormalen Kreislau ffaktor, die 2. Phase von einer Normo- und Hypokoagulabilität oder Hyperkoagulabilität des Blutes bestimmt. Diese vier Größen können nun in vierfacher Kombination miteinander variieren:

Normaler Kreislau ffaktor - Normo-Hypokoagulabilität:

Normale Strömungsverhältnisse in den Venen führen an keiner Stelle des Gefäßsystems zu einer bevorzugten Intimaalteration oder Sedimentationsneigung. Sie lassen keine Thrombozytenagglutination und damit keine Thrombose zu. Diesen Status nennen wir kurz

thrombophobes Optimum.

Normaler Kreislau ffaktor - Hyperkoagulabilität:

Die Strömungsverhältnisse sind die gleichen wie oben. Da auch hier keine Thrombozytenagglutinate zustande kommen, fehlt die Initialzündung für die Gerinnung. Damit erklärt sich auch die Erfahrung, daß trotz gesteigerter Gerinnungsneigung des Gesamtblutes oder Vermehrung einzelner Gerinnungsfak-

toren wie Thromboplastinogenase, Prothrombin, Fibrinogen u. a. meist keine Thrombose entsteht (JÜRGENS und BRAUNSTEINER 1950). Wir finden diesen Status bei Patienten, die post operationem sofort aufstehen und den größten Teil des Tages außer Bett verbringen. Beide Status: Normaler Kreislauffaktor - Normo-Hypokoagulabilität und normaler Kreislauffaktor - Hyperkoagulabilität fassen wir unter

thrombophobes Optimum

zusammen.

Anormaler Kreislauffaktor - Normo-Hypokoagulabilität:

Strömungsverlangsamung allein führt selten zu einer Thrombozytenagglutination. Sind aber die Teilkomponenten des Kreislauffaktors (Endothelläsion durch Eiweißzerfall u. a., Thrombozytensedimentation durch Änderung des Plasmamilieus usw.) mit vorhanden, dann ist die Bildung eines Abscheidungs-thrombus äußerst begünstigt. Natürlich ist bei verminderter Gerinnungstendenz des Blutes die Thrombusentstehung erschwert, aber nicht unmöglich, denn eine ausreichende Menge Thrombokinase vermag auch hypokoagulables Blut zur Gerinnung zu bringen, wenn sie nur in kürzester Zeit am gleichen Ort entsteht. Diesen Status nennen wir

thrombophiles Pessimum.

Wir finden ihn z. B. bei völlig organgesunden Patienten, die wegen Luxation u. ä. das Bett hüten müssen.

Anormaler Kreislauffaktor - Hyperkoagulabilität:

Diese Kombination ist recht häufig in der postoperativen Phase und bei bettlägerigen Patienten mit internen Erkrankungen. Wir nennen diesen Status, da er ein geradezu thromboseliebendes Verhalten zeigt,

thrombophiles Optimum.

Im Interesse der Übersichtlichkeit haben wir uns um ein klares Schema bemüht. Natürlich sind zwischen den einzelnen Status alle Übergänge denkbar.

Zahlreiche innere und äußere Faktoren werden im Schrifttum genannt, die in das komplexe Geschehen der Thrombogenese störend eingreifen. Seien es den Organismus belastende Faktoren wie Narkose, Operation, Infektion, Tumoren u. a. oder meteorologische Faktoren, Wetter, Klima, eines haben sie alle gemeinsam, sie vermögen nur an einer Stelle des Organismus anzugreifen, am Vegetativum. Diesem vegetativen Nervensystem bleiben wiederum nur wenige Möglichkeiten der Einwirkung auf die Thrombenentstehung: Einmal die Beeinflussung des Kreislauffaktors; dabei kann sowohl die Gefäßdurchblu-

tung wie das Plasmamilieu in thrombophiler Weise verändert werden. Die zweite Möglichkeit ist die Veränderung der Gerinnungsverhältnisse des Blutes. Jede Belastung des Organismus (Narkose, Operation, Fieberzustände, Angst u. a. m.) führt zu einem "Stoß ins vegetative System". Im Rahmen der "vegetativen Gesamtumschaltung" oder des "Adaptationssyndroms" kommt es in der Regel zu einer ersten sympathikotonen Phase, die von einer gegenregulatorischen vagotonen Phase gefolgt wird. Die erste sympathikotone Phase ist ein "Schockstadium" mit ACTH-Ausschüttung, Ausschüttung von Glucocorticoiden, Temperatur-, Puls-, Leukozytenanstieg, Zunahme der Fibrinolyse u. a. m. In der 2. Phase erfolgt die Gegenregulation mit Parasympathikotonuserhöhung, Temperatur-, Puls-, Leukozytenabfall, Aktivierung der Mineralocorticoide, Hemmung der Fibrinolyse, Zunahme der Globuline, des Fibrinogens, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Verkürzung der Gerinnungszeit. Operation, Traumen u. a. sind also "Reizfaktoren", die unter zentraler Leitung des Zwischenhirns auf Hypophyse, Nebennierenrinde und Schilddrüse wirkend diese stereotypen immer wiederkehrenden Reaktionen auslösen. Dieses "in der Regel" und "stereotypen immer wiederkehrenden Reaktionen" geben Veranlassung, auf eine längst gemachte Feststellung zurückzukommen. Es ist einigermaßen erstaunlich, daß trotz dieser oben genannten gesetzmäßigen Regulationsmechanismen mit Blutgerinnungsveränderungen und Globulinvermehrung die Thromboembolie ein so seltenes Ereignis ist. Mag auch nach dem Wilder'schen Ausgangswertgesetz die momentane Tonuslage wichtig sein und der gleiche Reiz verschiedene Reaktionen des Vegetativums auslösen, ja bei forcierter sympathikotoner Reaktionslage sogar eine paradoxe Umkehrreaktion in den Vagotonus möglich sein, wie sie häufiger bei vegetativ labilen und adipösen Menschen, dem Typus embolicus, beobachtet wird, so wird dadurch die Thrombogenese höchstens im Sinne des thrombophilen Optimums begünstigt, nicht aber die Thrombose verursacht. Alle Faktoren, die über das Vegetativum auf das Gerinnungsgeschehen einwirken: Narkose, Operation, Traumen, Infektionen, Affektzustände, meteorologische Einflüsse, Wetter, Klima, machen zwar auf dem Weg über die vegetative Gesamtumschaltung eine gerinnungsfördernde Veränderung der Plasmaproteine und einzelner Gerinnungsfaktoren, letztere haben aber keine Aussicht, manifest zu werden, wenn nicht der Kreislauf durch Abflußbehinderung, vor allem durch Inaktivitätsanämie, kurz durch anormalen Kreislauffaktor dazu eine Möglichkeit gibt.

Gefäßdilatationen, die teils im Rahmen der vegetativen Gesamtumschaltung, teils über eine zentrale Kreislaufschädigung durch Eiweißzerfallsprodukte verursacht sein könnten, ist sicher keine allzu große Bedeutung beizumessen, da erstens die Thromboembolie durch gefäßkontrahierende Medikamente nicht zu

beeinflussen ist, zweitens durch neuere Arbeiten wahrscheinlich gemacht wird, daß nicht Gefäßdilatationen, sondern venöse oder arterielle Spasmen Strömungsverlangsamung verursachen (RAPPERT 1955). Das vegetative Nervensystem führt also einerseits zu Gerinnungsveränderungen, die wir als thrombosebegünstigend, nicht aber als thromboseauslösend erkannt haben, zum anderen zu Plasmaveränderungen, die in ihrer Manifestation gänzlich vom Kreislauf abhängen. Beachten wir noch, daß die Endothelläsion durch Bakterientoxine oder Eiweißerfallsprodukte aus resorbierten Hämatomen, Operationswunden usw. verursacht vom Vegetativen vollkommen unbeeinflusst bleiben und die Blutstauung oder die Inaktivitätsanämie als normale physiologische Lokalreaktion im Rahmen der Rein'schen ökonomischen Blutverteilung vom Gesamtvegetativum nur wenig berührt werden, dann bleiben als Betätigungsfeld für das vegetative Nervensystem nur die Gerinnungsveränderungen, die die Thrombose begünstigen, aber nicht verursachen.

Zusammenhänge zwischen meteorologischen Einflüssen, dem Wetter und Klima und der Thromboembolie sind häufig behauptet, ebenso häufig aber abgelehnt worden. Während die einen Warmfronten, Kaltfronten, Okklusionen u. a. für die Auslösung einer Thromboembolie verantwortlich machen, halten SANDRITTER und BECKER (1951) diese Trennung für unnötig und sprechen nur noch von Absink- undhebungsvorgängen. BICKENBACH (1951) läßt diese Zusammenhänge nur für einzelne Landstriche gelten, und STÄMMLER und WILHELMS (1953) finden in einem sehr umfangreichen Sektionsmaterial keinerlei Abhängigkeit. Abschließend sei auf die Ausführungen von MERZ (1949) hingewiesen: Umfangreiche Statistiken zeigen übereinstimmend den geringen Einfluß verschiedener Wetterlagen. Er nennt eine wetterbedingte Prophylaxe "illusorisch", vor allem da die Häufigkeit der postoperativen Thromboembolie zur Zeit gefährlicher Wetterlagen, die doch eine häufige Erscheinung sind, nur in sehr geringen Grenzen schwankt.

Viele Autoren konstatieren eine Frequenzzunahme der Thromboembolie mit zunehmendem Alter (SARAFOFF 1930, HILLEMANN 1951 und MERZ 1949). WERTHEMANN und RUTISHAUSER (1955), BRASS und SANDRITTER (1949) und SPOHN (1951) sahen etwa 70% aller Lungenembolien jenseits des 50. Lebensjahres eintreten. SCHULZ (1951) macht für den Altersanstieg der Thromboembolie die Zunahme der Fibrinfraktion der Plasmaproteine verantwortlich. WENZL und KÜHLMAYER (1951), SEULBERGER, PETERS und DÖRING (1952) finden eine Steigerung nur bis zum 6. oder 7. Lebensjahrzehnt. Sie machen die vegetative Tonuslage dafür verantwortlich: Während junge Menschen ei-

nen erhöhten Sympathikotonus zeigen, tendieren Menschen um das 70. Lebensjahr mehr zur Vagotonie, und Menschen jenseits des 80. Lebensjahres sind gegen Reize weitgehend unempfindlich. Diese im Laufe des Lebens sich ändernde Reaktionslage wird verursacht durch die gleichsinnige Umstellung des neurohormonalen Regulationsmechanismus, der zu einem bedeutenden Teil an die Keimdrüsentätigkeit geknüpft ist. Erinnernd an die zweitrangige Bedeutung des vegetativen Reagulationsmechanismus im Rahmen des Thrombosegeschehens und fußend auf einer Notiz von MERZ (1949), daß im Alter zwar nicht die Thrombosen, aber die tödlichen Embolien beträchtlich zunehmen, ließe sich für die Alterszunahme der Embolie in Anlehnung an KOLLER, MERZ, STAMM und MARBET (1957) folgende Deutung finden: Nach SARTORI (1956) machen 90% aller Thrombosen keine akuten, klinisch diagnostizierbaren Erscheinungen. Nach STÄMMLER und WILHELMS (1953) hatten von 118 Fällen nur 10 Beinvenenthrombosen = 8% Beschwerden gemacht, 92% wurden nicht erkannt. Thromben können einmal puriform erweichen, dann führen sie zur Embolie, oder sie werden, wie in den meisten Fällen, organisiert, d.h. es wachsen von der Venenwandung Fibrozyten und Kapillarsprosse in den Thrombus ein, saugen ihn allmählich auf und ersetzen ihn durch Bindegewebe. Diese Organisation beginnt bereits nach einigen Tagen. Im Alter ist nun die Potenz aller Körperzellen beträchtlich herabgesetzt. Muskel- und Weichteilwunden heilen langsamer als in der Jugend, Knochenfrakturen benötigen bis zur Belastbarkeit längere Zeit, die Schnelligkeit, Gewebsdefekte auszubessern, ist allgemein herabgesetzt. Wenn nun die Organisation des entstandenen Thrombus auch nur um wenige Tage verzögert einsetzt, muß die oft tödliche Lungenembolie notwendig beträchtlich zunehmen.

Bei Sektionen fiel auf, daß eine große Zahl der an Thromboembolie Verstorbenen Veränderungen an den Nebennierenrinden zeigte (CHWALLA 1954, BELLER 1954). Gaben von ACTH oder Cortison ließen ebenfalls eine Zunahme der Thromboemboliefrequenz erkennen. Zusammenhänge zwischen Nebennierenrindenfunktion und Thromboemboliehäufigkeit sind demnach offensichtlich.

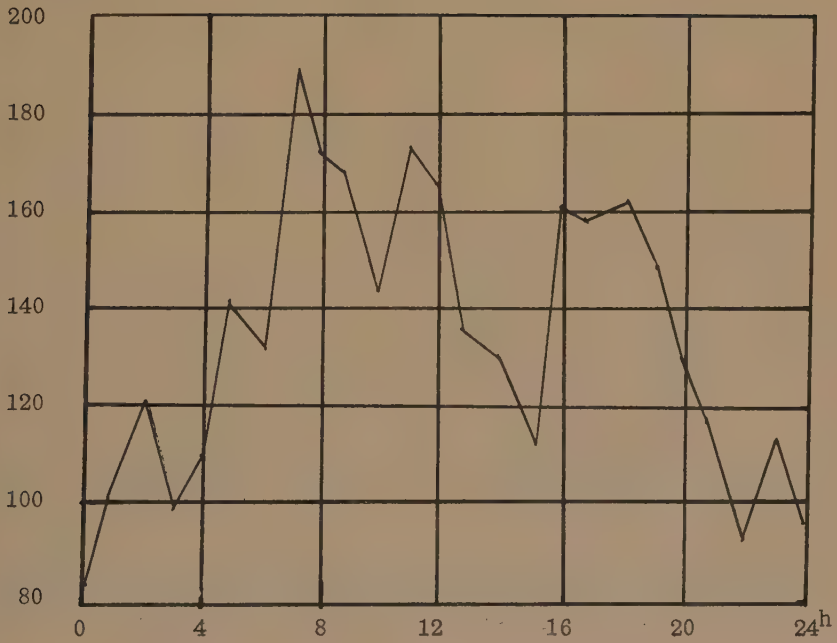
An Versuchen hat es nicht gefehlt, Licht in diese Zusammenhänge zu bringen. UNGAR (1955) nimmt eine Beeinträchtigung des fibrinolytischen Systems durch ACTH und Cortison an. HARTENBACH (1956) fand post operationem einen Thrombozytenanstieg um 40 - 50%, der bis in die 2. Woche anhielt. BELLER (1954) fordert ein Regulationssystem ACTH - Heparin, wobei vermehrtes ACTH Heparin inaktivieren soll. Gehen wir Arbeiten durch, die diesen Fragenkomplex behandeln, dann fällt auf, daß die Zunahme der Thrombose zwar vermutet, mit besonderem Nachdruck aber nahezu immer auf das Ansteigen der töd-

lichen Embolie hingewiesen wird. Bemerkenswert ist weiter, daß etwa ein Viertel aller an Embolie Gestorbenen hyperadrenale Symptome zeigte. Wir sehen darin eine Art Ausleseverfahren des Organismus: Patienten mit Nebennierenrindensymptomen müssen nicht häufiger als andere an einer Thrombose erkranken; hat sich bei ihnen aber eine solche entwickelt, dann ist der Ausgang mit hoher Wahrscheinlichkeit die tödliche Lungenembolie. Aus oben genannten Gründen ist der Schluß Emboliezunahme gleich höhere Thrombosefrequenz nicht berechtigt. Es ist bekannt, daß jede unökonomische Zellproliferation durch ACTH oder Cortison weitgehend verhindert werden kann, worauf größtenteils der erfolgreiche Einsatz dieser Mittel bei allen Erkrankungen rheumatischer Genese beruht. Entscheidende Versuche zu dieser Frage machte PAYLING-WRIGHT (1955): Er erzeugte beim Kaninchen durch Thrombininjektion experimentelle Thromben. Blieben diese unbeeinflußt, begann nach einigen Tagen die Organisation. Nach etwa 8 Wochen waren die thrombotisch verschlossenen Gefäße rekanalisiert. Wurde das Tier mit ACTH oder Cortison behandelt, dann war nach 3 Wochen die Organisation noch kaum begonnen, aus dem Endothel aussprossende Fibrozyten waren selten.

Hyperfunktion der Nebennierenrinde verhindert die Proliferation der Fibrozyten, verlangsamt die Organisation des Thrombus und damit seine Fixierung an die Gefäßwand, leistet der puriformen Erweichung Vorschub und begünstigt so die tödliche Lungenembolie. Die letzte Ursache für die Loslösung des nicht fixierten Thrombus ist dann meist die Mobilität der Patienten, wie BERG (1953) in einer Tabelle über den Tagesgang der Emboliehäufigkeit in Westdeutschland zeigen konnte. Spitzen um 7, 11 und 16 - 18 Uhr entsprechen der stärkeren Mobilität der Patienten zur Zeit des Erwachens, der Toilette und des Essens.

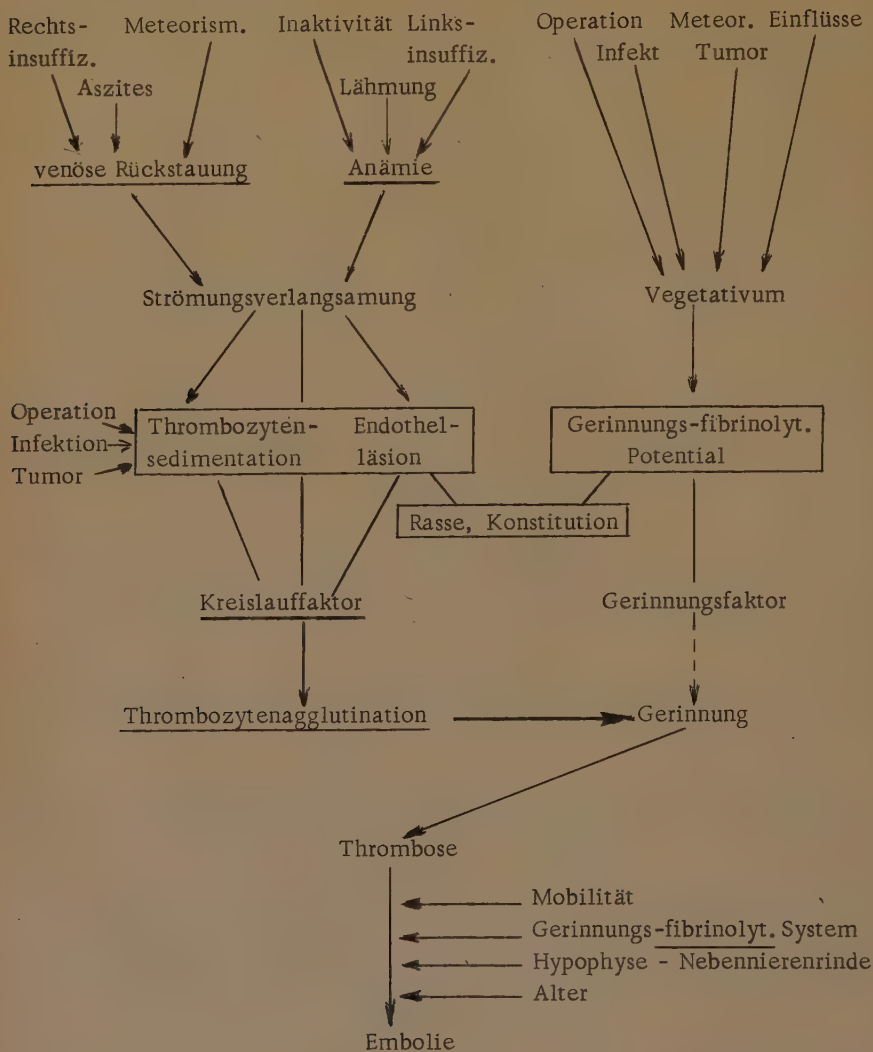
Ein ähnlicher Mechanismus könnte auch bezüglich der Wetterabhängigkeit der tödlichen Lungenembolie bestehen. BERG (1948), HALSE und QUENNET (1948) vertreten übereinstimmend die Ansicht, daß Gewitterlagen eine Zunahme der tödlichen Embolien verursachen. Nicht eine Vermehrung der Thrombosen, sondern die größere Mobilisierungstendenz der ohnedies entstandenen Thromben durch Beeinflussung des Vegetativums und Aktivierung der Nebennierenrindenglucocorticoide wäre denkbar.

Zahl der
Embolien



Tagesgang der Emboliehäufigkeit in Westdeutschland (1929-1942 nach BERG).

Folgende Tabelle soll zusammenfassend zeigen, wie sich uns die Genese der Thromboembolie darstellt:



GENESE DER THROMBOEMBOLIE

In unseren Ausführungen über die Thrombogenese haben wir zwei in ihrer Bedeutung sehr ungleiche Phasen unterschieden. Die verursachende 1. Phase wird vom Kreisluffaktor, die begünstigende 2. Phase vom Gerinnungsfaktor bestimmt. Wollen wir die Thrombose wirkungsvoll bekämpfen, so ergibt sich die Notwendigkeit, an beiden Faktoren und in beide Phasen einzugreifen. Einseitige Prophylaxe gilt nichts, Kombinationsprophylaxe dagegen alles (ROSKAM und HUGUES 1955, THOMASCHECK 1951, MAURIZIO und MALAGAMBA 1955, NÄGELI und MATIS 1955, SCHMID 1952, HELD 1951 b und LEHMANN 1955).

Da wir in einem anormalen Kreisluffaktor die erste Ursache: *causa prima*, für die Thromboseentstehung sehen, müssen wir alle prophylaktischen, diesen Kreisluffaktor beeinflussenden Maßnahmen logischerweise "primär-kausal" nennen. Diese Art der Prophylaxe wie bisher als "konservativ" zu bezeichnen, entspricht nicht den Tatsachen, sie ist zu vermeiden. Wegen der für die Thrombose nur zweitrangigen der Gerinnungsverhältnisse: *causa secunda*, bezeichnen wir Maßnahmen, die in den Gerinnungsstatus des Blutes ändernd eingreifen, als "sekundär-kausal".

Im Hinblick auf die große Wichtigkeit der Kreislaufverhältnisse für das ganze thrombotische Geschehen gilt die erste Sorge dem Herzen. Daß jede Dekompensation einer sofortigen Behandlung bedarf, ist selbstverständlich. Aber gerade Zustände wie die symptomtenarme, stauungslose Doppelinsuffizienz klinisch latente Herzmuskelschäden, der Übergang von Suffizienz zu Insuffizienz können unter einer operativen Belastung unbemerkt in eine Herzinsuffizienz hinübergleiten. Nach ASCHOFF (1938) und SCHÄFER (1943) sei besonders auf die hohe Herz- und Kreislaufbelastung bei adipösen Patienten hingewiesen, bei denen sich eine Kreislaufschwäche leichter entwickelt als bei mageren Personen. Alle diese unerwartet eintretenden Komplikationen lassen sich weitgehend verhindern durch generelle prophylaktische Strophantinmedikation. ROEMER (1939) konnte durch präoperative Strophantingaben die Operationsgefährdung beträchtlich vermindern. V. JASCHKE (1949 a) hat durch generelle prophylaktische Strophantinanwendung allein die Emboliemortalität von 0,6% auf 0,15% senken können. Auf Glykosidgaben kommt es bei kardio-vaskulär Dekompensierten zu einer Zunahme des Herz- und Minutenvolumens. Bei gesunden und kompensierten Menschen bleibt die Kreislaufzeit gleich, bei Dekompensierten wird sie auf Glykoside beträchtlich verkürzt (McMICHAEL, SHARPEY-SCHAFER 1944).

Kompressionsverbände werden besonders für adipöse und variköse Patienten empfohlen (HAJEK 1957, THOMASCHECK 1951, LEHMANN 1955 u. a.). Sie

komprimieren die oberflächlichen und tiefen Venen und sollen auf diese Weise den venösen Rücktransport zum Herzen beschleunigen. Es ist aber zu bedenken, daß bei einer inaktiven anämischen Extremität nicht nur die schlaffen Venen, sondern ebenso die Arterien komprimiert und die Kreislaufverhältnisse weiter verschlechtert werden. Nach KRIEG ist ein Kompressionsverband grundsätzlich an die Zumutbarkeit von Bewegungen gebunden. Unter diesen Bewegungen verschwindet die Inaktivitätsanämie, Arterien und Venen sind gut gefüllt, die Muskelkontraktionen vom Verband gleichsam reflektiert auf der Venenwand wirksam (NÄGELI und MATIS 1955) sorgen für ausreichende Zirkulation.

Sobald eine postoperative Gefäßdilataion für die Strömungsverlangsamung in den unteren Extremitäten und damit für die Thrombose verantwortlich gemacht wird, ist es naheliegend, mit kreislaufotonisierenden Mitteln (Sympatol u. ä.) die Thrombose beeinflussen zu wollen. Diese Art der Prophylaxe brachte keine nennenswerten Erfolge. KILLIAN (1936) nennt die ganze Sympatol-Frage sogar einen Irrtum. Daraus entnehmen wir, daß nicht Gefäßdilataionen die Verschlechterung der Blutzirkulation in den unteren Extremitäten verursachen. RAPPERT (1955) konnte wahrscheinlich machen, daß zur Entstehung einer Thrombose eine Verengerung des arteriellen Gefäßschenkels notwendig ist. Durch Engstellung und spastische Verengerung der Arterien und Arteriolen kommt es zur Strömungsverlangsamung in den Venen, die für die Entstehung der Thrombose unerläßlich ist. Es ist dies ein Zustand, dem unsere Inaktivitätsanämie am nächsten kommt.

SEULBERGER, DÖRING und PETERS (1952) untersuchten das "gewebeschonende Operieren" in seiner Bedeutung für die postoperativen Reaktionen und Komplikationen. Sie fanden eine direkte Abhängigkeit: Je weniger gewebeschonend operiert wird, je mehr Zellzerfallsprodukte in den Kreislauf gelangen, um so größer der gesetzte Reiz und um so häufiger die Zahl der postoperativen Komplikationen. Wie bedeutungsvoll diese endothelschädigenden Noxen sich im Rahmen des Kreislauffaktors bezüglich einer Thrombose auswirken können, wurde oben gezeigt.

V. JASCHKE (1949 a) betont in seinen 7 Forderungen zur Vermeidung der Thrombose die freie Untersteichung der Gefäße und exakteste Blutstillung. Nun ist zwar eine von den Gefäßstümpfen ausgehende Fernthrombose äußerst selten - als Thrombose-Prädilektionsstellen stehen die Beckenvenen an letzter Stelle (RÖSSLE 1937 und NEUMANN 1938) - trotzdem ist sie möglich und darum mit allen Mitteln zu verhindern.

Aus dem Operationsgebiet gelangen im Verlauf einer aseptischen Entzündung große Mengen von Zellzerfallsprodukten in den Kreislauf. Wir haben die thrombophile Wirkung dieser Noxen auf die Endothelien, das Vasomotorenzentrum und über das Vegetativum auf den Gerinnungsstatus des Blutes erwähnt. Es ist darum wichtig, diese toxisch wirkenden Stoffe möglichst schnell aus dem Blut zu entfernen. Dazu werden postoperative Tropfinfusionen oder Tropfklysmen mit 1000 ccm Ringerlösung empfohlen. Es ist vollkommen ungenügend, diese nur am 1. postoperativen Tag zu verabreichen. Eiweißzerfallsstoffe gelangen etwa 4 - 5 Tage ins Blut und mindestens genau so lang muß ihre Eliminierung durch die Niere unterstützt werden; 1000 ccm Ringerlösung zweimal tgl. über 4 - 5 Tage dürfte ausreichend sein.

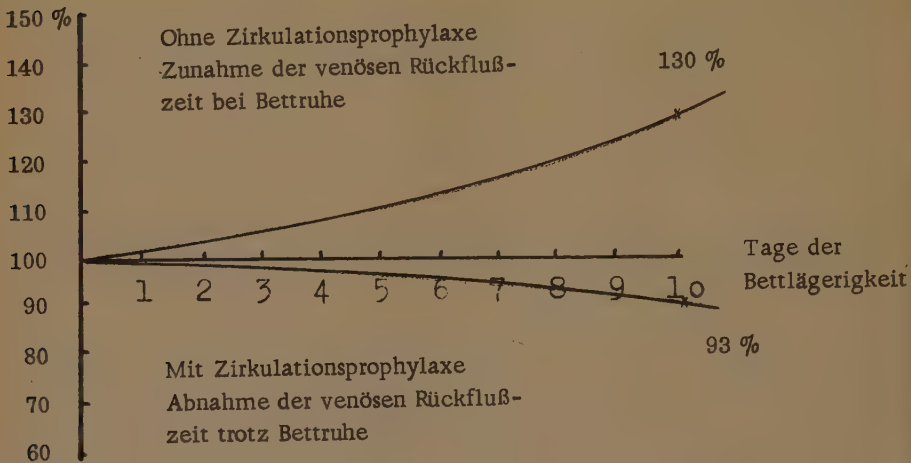
Bei bettlägerigen Patienten hat sich die Schmid'sche Hochlagerung zur Abfluß-erleichterung des venösen Blutes gut bewährt. Patienten ohne offensichtliche Abflußbehinderung (ohne Meteorismus, ohne Aszites, ohne Herzaffektionen) dürfen aus oben angeführten Gründen nur in Verbindung mit mehrmals am Tage zu wiederholenden aktiven Beinbewegungen hochgelagert werden.

Es sei darauf hingewiesen, daß Bewegungsübungen der Beine bevorzugt im Knie- und Hüftgelenk unzureichend sind. Die Arbeiten von RÖSSLE (1937) und NEUMANN (1938) zeigen deutlich die Seltenheit der primären Thrombusentstehung in den Oberschenkelvenen und die Bevorzugung der Venen des Unterschenkels und Fußes. Es ist deshalb mit einer geringen Beschleunigung des venösen Blutes in den Oberschenkelvenen verursacht durch Aktivitätshyperämie noch nicht viel gewonnen, weil damit nicht notwendig auch eine Beschleunigung des venösen Blutstromes in den Unterschenkel- und Fußvenen verbunden ist. Es gilt also die Inaktivitätsanämie vor allem des Unterschenkels und des Fußes zu überwinden, was durch ausgiebige Bewegungen im oberen und unteren Sprunggelenk und in den Zehengelenken erreicht werden kann. Auf diese Weise wird der arterielle Zustrom zu den thrombosegefährdeten Venengebieten erhöht und durch den beschleunigten venösen Rückfluß einem anormalen Kreislauffaktor entgegengearbeitet. Es ist daher das größere Augenmerk auf dauernd zu wiederholende Fußgymnastik zu richten, zumal diese Betätigung auch älteren, schwächlichen Patientinnen über längere Zeit zugemutet werden kann.

Intensive Atemübungen zur O₂-Anreicherung auch des venösen Blutes (O₂-reiches Blut soll nach PALOS (1955) langsamer gerinnen) und zur Förderung der Sogwirkung auf das kavale Blut sind damit zu verbinden.

Welche Bedeutung diesen Maßnahmen zukommt, zeigen Messungen von NÄGELI, MATIS und SCHMIEDERER (1955), die bei bettlägerigen Patienten eine Ver-

schlechterung des venösen Rücktransportes nach 10 Tagen bis zu 30% ergaben. Durch Zirkulationsprophylaxe (Schmid'sche Hochlagerung, Bettgymnastik und Beinmassage) wurde die venöse Rückflußgeschwindigkeit sogar über das Normale auf 93% gehoben:



Die wichtigste primär-kausale Maßnahme ist das Sofortaufstehen, weniger wirkungsvoll das Frühaufstehen am 1. oder 2. postoperativen Tag. "Früh"-Aufstehen nach dem 2. postoperativen Tag kann zur Loslösung bereits gebildeter Thromben und zur Embolie führen. Lange war man der Auffassung, die postoperativ auftretenden Störungen, das subjektive Krankheitsgefühl, der postoperative Schock, die Störungen von seiten der Atmungs- und Verdauungsorgane seien direkte Operationsfolgen (FRITZSCHE 1947). Diese Komplikationen auf die Bettlägerigkeit zurückzuführen, daran dachte niemand, und man bemühte sich deshalb um so eifriger, jeden Operierten "vorsorglicherweise" lange im Bett zu halten. Nicht allein der Operationsschock ist verantwortlich zu machen für die postoperativen Störungen, sondern "ebenso sehr das plötzliche Herausnehmen des Organismus aus seinen gewohnten physiologischen Lebensbedingungen überhaupt". Die durch das Sofort- oder Frühaufstehen zu erzielenden günstigen Einflüsse auf alle Organfunktionen nennt CAMPEANU (1941) "Biotherapie". Offenbar ist der günstige psychologische Einfluß auf die Patienten: Keine Furcht vor Spital und Messer, der psychische Operationsschock wird ver-

mindert, unter der normalen kräftigen Nahrung bleibt jede Darmstörung aus, es besteht kein oder nur geringes Krankheitsgefühl. Sofort- oder Frühaufstehen ist der wirksamste Sympathikusreiz, der Blutdruck steigt an, die Organdurchblutung vor allem die Nierendurchblutung wird verbessert, toxisch wirkende Zellerfallsprodukte schneller ausgeschieden (SEULBERGER, PETERS und DÖRING 1952). "Das wirksamste Kreislaufstimulans ist aber die Muskeltätigkeit" (KÖNIG 1950). Der periphere Kreislauf wird schnell normalisiert, was im Interesse eines normalen Kreislauffaktors von größter Wichtigkeit ist. Und die Praxis gibt dieser Auffassung recht: Je früher aufgestanden wird, um so seltener ist die tödliche Embolie. Wenn es bei 5041 Operationen nur unter Sofort- und Frühaufstehen (1. postoperativer Tag) zu einer einzigen tödlichen Lungenembolie kam, dann ist damit der Schlußstein gesetzt unter unsere obigen Ausführungen: Der Kreislauffaktor bestimmt ursächlich die Thrombogenese, der Gerinnungsstatus des Blutes wirkt nur unterstützend.

Wäre es möglich, alle Patienten sofort aufstehen zu lassen - dieser Zustand käme den physiologischen Lebensbedingungen am nächsten -, dann könnte die Thromboembolie restlos vermieden werden. Das Ziel ist jedoch nicht Sofortaufstehen um jeden Preis, sondern Frühaufstehen sobald als möglich. Von seiten namhafter Chirurgen wurde dagegen immer wieder Einspruch erhoben; man befürchtete eine Häufung postoperativer Komplikationen wie Kollapsneigung, Nahtdehiszenz, Narbenhernien oder die Lösung kurz nach der Operation entstandener Thromben. Nach fünfjähriger Untersuchungszeit konnten alle diese Bedenken restlos als überholt angesehen werden (FRITZSCHE 1947). Selbst nach Hernien- und Prolapsoperationen, die oft als Zeichen allgemeiner Bindegewebsschwäche zu werten sind, standen die Patienten vom Operationstisch auf, gingen unter Begleitung einer Pflegeperson ins Bett, um nach einer kurzen Ruhepause für den Rest des Tages aufzustehen und umherzugehen. Darm- und Blasenstörungen, Schlaf- und Appetitlosigkeit wurden kaum beobachtet, das psychische Verhalten wesentlich gebessert. Narbenhernien und Hernienrezidive wurden sogar weniger beobachtet als vor dem Sofortaufstehen: Bei 821 Hernienoperationen ging die Häufigkeit der Hernienrezidive seit Einführung des Sofortaufstehens von 11% auf 7,5% zurück (FRITZSCHE 1947).

Wie STEGMANN (1954) zeigen konnte, sind Bedenken, daß durch das Sofortaufstehen die Operationswunden zu sehr belastet würden, unberechtigt. Intraabdominale Druckmessungen ergaben eine doppelt so hohe Drucksteigerung bei Niesen, Pressen und Husten wie bei aufrechter Körperhaltung.

Den Wert des Sofort- und Frühaufstehens zeigt die folgende Tabelle nach FRITZSCHE (1947):

	Zahl der Operationen	Postop. Embolietodesfälle
1929-33 keine Prophylaxe	4311	14 = 3,25 ‰
1934-38 Sympatol, Bewegungsüb.	4669	15 = 3,21 ‰
1941-45 Sofort- u. Frühaufstehen	5041	1 = 0,19 ‰

Der Wert des Frühaufstehens ist auch in der Geburtshilfe offensichtlich: Auf 3000 Frauen, die am 4. Wochenbetttag erstmalig aufstanden, kam 1 tödliche Lungenembolie, verließen sie schon am 1., 2. oder 3. Wochenbetttag das Bett, dann war das Verhältnis 20 000 : 1. Angesichts der vorstehenden Zahlen scheint "der Verzicht auf eine so wirksame Methode kaum begreiflich" (BUSCHBECK 1951 a u. b).

Wir haben oben versucht, die Bedeutung des Kreislauffaktors im Rahmen des thrombotischen Geschehens klar herauszustellen. Welch eminent wichtige Bedeutung dieser Faktor in dem Gesamtkomplex des zur Debatte stehenden Problems besitzt, wollen wir im folgenden anhand der an der Frauenklinik des St. Marienkrankenhauses zu Ludwigshafen am Rhein gewonnenen statistischen Ergebnissen beweisen. Alle Maßnahmen, die an dieser Klinik zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen durchgeführt werden, laufen letztlich im wesentlichen darauf hinaus, durch primär-kausale prophylaktische Maßnahmen den Kreislauffaktor, der, wie oben erwähnt, als sehr wesentliches Moment angesehen wird, zu normalisieren.

Unsere Thromboembolie-Statistik mit 3 = 0,18% tödlichen Embolien bei 1621 großen gynäkologischen Operationen kann als sehr günstig bezeichnet werden. In diesem Zusammenhang soll nicht unerwähnt bleiben, daß bei 4 050 Geburten - zum großen Teil regelwidrige und pathologische Geburten - unter denselben Kautelen keine einzige tödliche Embolie aufgetreten ist.

Mit welchen primär-kausalen Maßnahmen diese Erfolge zu erzielen waren, mag aus folgendem erschen werden:

PRIMÄR-KAUSALE THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE AM
ST. MARIENKRANKENHAUS/LUDWIGSHAFEN A. RHEIN

1. Schon bei Erhebung der Anamnese und bei Erhebung des Status somaticus wird in jedem Einzelfall sehr sorgfältig versucht, thrombosegefährdete Frauen zu erkennen. Bei diesen werden dann in jedem Fall eine fachinternistische Durchuntersuchung und Beurteilung der Herz- und Kreislauf-faktoren verlangt und in Zusammenarbeit mit dem Internisten die Operationsvorbereitung durchgeführt.
2. Sorgfältige Untersuchung, selbstverständlich auch Blutuntersuchung zur Ausschaltung latenter Infektionen. Generelle Milchsäurevorbehandlung. Schonendes Abführen vor der Operation. Grundsätzliche Strophantin-Vorbereitung. Grundsätzlich Elastoplastverbände, auch wenn keine Varizenbildung vorliegt.
3. Bewegungsübungen und leichte körperliche Belastung vor der Operation. Bettruhe tagsüber möglichst vermeiden. Operation möglichst in extraduraler Spinalanaesthesie. Falls Patientinnen sehr kreislaflabil oder psychisch sehr labil sind, Intubations-Narkose.
4. Besondere Bedeutung wird der Operationstechnik beigemessen: Sorgfältige Blutstillung. Vermeidung größerer Gewebsschäden, vor allem schonendste Behandlung des Peritoneums und der Mesenterien. Vermeidung jeder Klemme an großen Gefäßen, statt dessen grundsätzlich freie Unterstechung. Anatomisch exaktes Operieren. Reichliche Flüssigkeitszufuhr (Kolloide, physiologische Kochsalzlösung) unter der Operation.
5. Postoperativ grundsätzlich Schmid'sche Hochlagerung in den ersten 6 Tagen. Unter Anleitung Atemgymnastik, Beinmassage, Beinbewegungen, bei allen abdominalen Operationen Frühaufstehen. Längstens 24 Stunden nach dem operativen Eingriff zum ersten Mal Aufstehen: Beginn mit 1/4 Stunde, tägliche Steigerung um 1/4 Stunde, nach 8 - 10 Tagen ganztägiges Aufstehen. Fortsetzung der prophylaktischen Herz- und Kreislaufbehandlung.

Nach BUSCHBECK (1950) werden an der Würzburger Klinik bei der Thromboembolie-Prophylaxe

1. Elastoplastverbände,
2. Kochsalzzufuhr post operationem, Atemübungen und
3. Frühaufstehen am 1. postoperativen Tag

grundsätzlich geübt. Mit diesen 3 Maßnahmen ließen sich an der Würzburger Klinik nahezu die gleichen Erfolgszahlen erreichen wie sie aus der v.JASCHKE-schen Klinik veröffentlicht wurden. BUSCHBECK führt die günstigen Ergebnisse in der Hauptsache auf das Frühaufstehen zurück.

Welch eminent wichtige Bedeutung das Frühaufstehen bei der Genese der Thromboembolie besitzt, kann aus unseren Ergebnissen klar erkannt werden: Bei 1262 abdominalen Operationen kam es zu 2 = 0,16% tödlichen Embolien. Bei den vaginalen Operationen, bei denen erst am 6. oder 9. Tag mit Aufstehen begonnen wurde, sonst aber auch generell dieselbe Prophylaxe durchgeführt wurde, kam es bei 359 Patientinnen zu 1 tödlichen Embolie = 0,28%.

Nach RITTER (1955) und MERZ (1949) könnte man diese Zunahme der Thromboemboliefrequenz mit der Zusammensetzung des Krankengutes, bei dem diese Operationen in der Regel vorgenommen werden, insofern erklären, als vaginale Operationen in der Hauptsache bei älteren Frauen durchgeführt werden. Daß diese Annahme nicht stimmt, ergibt sich aus folgender Tabelle, wobei auf die gleichen Altersgruppen aufmerksam gemacht wird:

Altersgruppen	Laparotomien				vaginale Operationen			
	Zahl d. Op.	Thromb.	Emb.	+Emb.	Z. d. Op.	Thromb.	Emb.	+ Emb.
35 - 45	387	1=0,25	-	1=0,25	91	1=1,1	1=1,1	-
46 - 60	326	1=0,31	-	1=0,31	173	2=1,15	-	-
61 - 80	25	-	-	-	48	1=2,1	-	1=2,1

Thromboemboliefrequenz der Laparotomien und vaginalen Operationen bei Gruppen gleichen Alters (in %).

Da sich beide Gruppen von Patientinnen nur in dem Zeitpunkt ihres ersten Aufstehens unterscheiden, glauben wir daraus den Wert des Frühaufstehens und die Bedeutung des Kreislauffaktors (Frühaufstehen = Normalisieren des Kreislauffaktors) für die Thrombogenese erkennen zu dürfen. Einen weiteren Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung liefert die Gesamtstatistik: Von 1952 bis Mitte 1958 wurden in der Frauenklinik des St. Marienkrankenhauses zu Ludwigs-hafen am Rhein 5 153 Patientinnen gynäkologisch behandelt. Davon wurden 3 532 teils (1792) konservativ behandelt, teils (1740) kleineren operativen Eingriffen unterzogen. Es kam zu keiner Thrombose, zu keiner Embolie! Wie oben schon erwähnt wurde, kam es auch bei 4 050 Geburten zu keiner tödlichen Embolie, darüber hinaus zu keiner ernsten bedrohlichen Thrombose.

Wir glauben, daß für dieses hervorragende Ergebnis entscheidend die Tatsache ist, daß diese gynäkologischen Patientinnen wie auch die Wöchnerinnen durch Frühaufstehen, durch Bewegungsübungen, durch Beinmassagen ständig so in Bewegung blieben, daß sich ein anormaler Kreislauffaktor gar nicht erst entwickeln konnte.

131 Karzinom-Patientinnen wurden nach erweiterter abdominaler Radikaloperation nach Wertheim einer Röntgen-Rezidiv-Verhütungsbestrahlung unterzogen: Bei keiner einzigen dieser Karzinom-Patientinnen kam es zu einer Thrombose oder einer Embolie. Neben der geschilderten Prophylaxe wurde lediglich je nach Kräften tägliches Aufstehen durchgeführt.

Wir haben oben versucht, bei der Prophylaxe der Thromboembolie den Vorrang des Kreislauffaktors vor dem Gerinnungsfaktor des Blutes aufzuzeigen. Besteht unsere Auffassung zu Recht, dann müssen die diesen Kreislauffaktor berücksichtigenden primär-kausalen Maßnahmen zumindest die gleichen, wenn nicht bessere Erfolge bezüglich der Thromboembolieverhütung zeitigen als die Antikoagulantienprophylaxe. Daß unsere Auffassung zu Recht besteht, mag aus folgender Zusammenstellung hervorgehen:

Sekundär-kausale Thromboembolieprophylaxe

	Zahl d. Op.	Thromb. in %	Emb. in %	tödl. Emb. in %
Soergel	1000	0,4	-	-
Runge und Hartert	1755	1,99	-	0,11
Purschke	-	-	-	1,22
Sabbatsbergsjukhuset/ Stockh. (n. MERZ)	-	-	-	1,33
Naisenklinikka/Helsinki (n. MERZ)	-	-	-	2,4
Schwenzer	450	-	1,7	-
Hansen (gezielte Proph.)	549	7,96	-	0,7
Hansen (generelle ")	-	1,6	-	0,44
Runge und Hartert	1338	0,3	1,12	-
Hartert	1811	-	1,38	-
Koller, Merz, Stamm und Marbet	-	-	-	0,21

Primär-kausale Thromboembolieprophylaxe

	Zahl d. Op.	Throm. in %	Emb. in %	tödl. Emb. in %
St. Marienkrankenhaus/ Ludwigshafen a. Rhein (große gynäk. Op. + Röntgen- Rezidiv-Verh. bestrahlg.)	1621	6 = 0,37	2 = 0,12	3 = 0,18
St. Marienkrankenhaus/ Ludwigshafen a. Rhein (große gynäk. Op. + Röntgen-Rezidiv-Ver- hütungsbestrahlg. + Abrasionen, Sturmdorf- Plastiken, Chrobaksche Diszissionen u. ä.)	3361	6 = 0,18	2 = 0,07	3 = 0,09

Erfolgsstatistischer Vergleich zwischen Antikoagulantien- und hämodynamischer Prophylaxe.

Die wirksamste primär-kausale Maßnahme, die mit größter Sicherheit jede Thromboembolie verhütet, ist das Sofortaufstehen. Sie sollte bei allen leichteren Eingriffen in der Gynäkologie unbedenklich angewandt werden. Auch bei größeren Eingriffen ist, wenn es der Allgemeinzustand der Patientinnen erlaubt, das Sofortaufstehen zu erwägen, zumal dies in der Praxis längst mit allerbestem Erfolg geübt wird. Man wird also die Patientinnen nach Überwindung der Narkose in sehr vielen Fällen aufstehen lassen (hier zeigt sich der Wert der Periduralanaesthesie gegenüber der Vollnarkose mit ihren langanhaltenden Narkosefolgen). Ist aber ein Sofort- oder Frühaufstehen spätestens am 1. postoperativen Tag nicht möglich, dann reichen alle übrigen primär-kausalen Maßnahmen zum absoluten Thromboseschutz nicht aus, einfach deshalb, weil den bettlägerigen Patientinnen nicht den ganzen Tag über eine mit der Schmid'schen Hochlagerung verbundene aktive Beinbewegung und Bettgymnastik zugemutet werden kann. Damit erhebt sich die Forderung, auch auf die 2. Phase der Thrombogenese dämpfend einzuwirken, denn nur so kann man sich von dem Vorwurf, nicht alles zur Thromboembolieverhütung getan zu haben, freimachen (NÄGELI und MATIS 1953).

Nach unseren Ausführungen ist es offensichtlich, warum eine Antikoagulantienprophylaxe zwar die Thromboemboliehäufigkeit senken muß, aber nie zu einer "emboliefreien Chirurgie" (REHN 1947a) führen kann. Damit ist auch

die Frage, ob spezifische Auswahlprophylaxe mit gerinnungshemmenden Mitteln (Thrombosegefahr ist aus dem Gerinnungsstatus des Blutes nicht sicher abzulesen) oder generelle sekundär-kausale Prophylaxe (Komplikationen stehen in keinem Verhältnis zu den erreichbaren geringen Erfolgen), gegenstandslos geworden.

Einen großen Vorteil haben die Antikoagulantien zweifellos: Thrombosen und Embolien werden nicht verhütet, die tödliche Wirkung der Embolien aber deutlich vermindert (RUNGE und HARTERT 1955, HELD 1951 a).

Vergleichen wir die im Schrifttum zur Verhütung der Thromboembolie als optimal aufgefaßten Prothrombinsenkungen, so finden wir jeden möglichen Wert zwischen 20 und 90% Quick:

Matis, Hansen, Thies, Koller	20 - 30 %
Fetzer	25 - 40 %
Schwenzer und Goldhammer	30 - 40 %
Bruzelius	30 - 50 %
Röttger	30 - 60 %
Schwalm	80 %
Smith	70 - 90 %

(Ergebnisse wie: HANSEN bei 15 - 25% Quick mit 1,6% Thromboembolien und SCHWALM bei 80% Quick mit 0,4% Thrombosen, sind zwar bemerkenswert, können aber wegen der regional sehr verschiedenen Thromboemboliehäufigkeit und zahlreicher die Statistik beeinflussender Faktoren nur mit Vorsicht verglichen werden).

Alle oben genannten Autoren glauben mit diesen Prothrombinsenkungen die Thromboembolie deutlich bis auf die in der Literatur angegebenen Normwerte zwischen etwa 0,2 und 2,0% gesenkt zu haben. Eine auffällige Ähnlichkeit mit diesen Ergebnissen zeigen Tierversuche von ROGERS, BANETT und LAM (1949):

Gruppen Nr.	Prothrombinwert	Thrombosen in %	Anzahl der Tiere mit Hämatom in %
Kontrollen	100	78,8	0
I	6 - 75	70	0
II	3 - 6	70	30
III	2 - 3	13,3	100 (2 tödl.)
IV	unter 2	11,1	100 (1 tödl.)

(gekürzt, nach ROGERS, BANETT und LAM).

Aus der Tabelle entnehmen wir: 1. Durch Senkung des Prothrombinwertes wird die Thrombose zwar vermindert, aber nicht aufgehoben. 2. Prothrombinwerte um 75% zeigen keine höhere Thrombosefrequenz als Werte von 6%. Bei Tieren läge demnach das prophylaktische Optimum bei Vermeidung von Blutungen zwischen 6 und 75%. Wenn auch Absolutwerte zum Vergleich zwischen Mensch und Tier ungeeignet sind, eine grundsätzliche Parallelität glauben wir doch zu erkennen: Das prophylaktische Optimum zeigt auch beim Menschen eine weite Spanne etwa von 20 bis 80% Quick. Da die Prothrombinwerte zwischen 20 bis 40% stark mit Blutungen belastet sind (bis zu 14% Blutungen: HEYNEMANN 1949 a), wäre eine Prothrombinsenkung von 60 bis 80 % für die Praxis optimal. Damit erübrigen sich auch tägliche Prothrombinkontrollen, die nur zur Prüfung der Reaktion des Patienten auf das gerinnungshemmende Mittel zu Beginn der Behandlung zu empfehlen sind (NÄGELI und MATIS 1955).

Zur Erreichung eines Prothrombinwertes von 70% darf man sich nicht mit kleinen Dosen von Antikoagulantien einschleichen. BECKERMANN, JÜRGENS und SCHUBERT (1954) haben gezeigt, daß kleine Dosen von gerinnungshemmenden Mitteln als Reizdosen wirkend gegenregulatorische Vorgänge mit Erhöhung des Prothrombinwertes auslösen können. V. KAULA (1946) konnte mit Dosen von 25 bis 50 mg, selten bis 100 mg, die Prothrombinbildung in der Leber anregen. Es ist darum notwendig, mit größeren Dosen den Prothrombinwert rapid zu senken, um sich dann mit kleineren Mengen auf den gewünschten Wert von 70% auszuschleichen.

Da Dicumarine erst nach 12 - 48 Stunden zu wirken beginnen (HEYNEMANN 1949 b), hat man die sukzessive Kombinationsbehandlung empfohlen: Heparin-gaben mit dem Vorteil des schnellen Wirkungseintritts, anschließend Dicumarine mit dem Vorteil der langen Wirkungsdauer. Zu versuchen wäre eine potenzierte Kombinationsbehandlung: Dicumarine bis zum Prothrombinwert von 70% kombiniert mit gleichzeitigen kleinen Gaben von Heparin, das nicht die endothelschädigende Wirkung des Dicumarins besitzt (HARTERT 1954), ergäbe eine Verminderung der Komplikationen bei potenziierter Wirkung.

Eine optimale Thromboembolieprophylaxe gestaltet sich also folgendermaßen: Prophylaktische Maßnahmen vor, während und nach der Operation (Strophantin, schonendes Operieren, Tropfklysmen, Kompressionsverbände u. ä.), wenn möglich Sofortaufstehen für den größten Teil des Tages oder Frühaufstehen am 1. postoperativen Tag. Ist Frühaufstehen nur für kurze Zeit möglich, dann unterstützende Gaben von Antikoagulantien: Potenzierte Kombinationsbehandlung: Schnelles Senken des Prothrombinwertes auf etwa

70% kombiniert mit gleichzeitigen kleinen Heparinalgaben. Bei Bettlägerigkeit ist potenzierte Kombinationsbehandlung, Schmid'sche Hochlagerung und Kompressionsverbände verbunden mit aktiver Beinbewegung optimal.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Seit man in der Lage ist, die Infektionskrankheiten wirkungsvoll zu bekämpfen, ist der Embolietod deutlich in den Vordergrund getreten. Zahlreich sind die Faktoren, die in das komplexe Geschehen der Thrombus- und Embolusentstehung eingreifen, für deren Verständnis auch heute noch die Virchow'sche Trias, unter Betonung des einen oder anderen Teilfaktors, die Grundlage bildet. An vielen Beispielen wird die Bedeutung der Kreislaufverhältnisse für die Thrombogenese aufgezeigt.

Tiefere Einblicke in die komplizierten Zusammenhänge der physiologischen Blutgerinnung und daraus abgeleitete medikamentöse Beeinflussung einzelner Gerinnungsfaktoren des Blutes zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen führten nicht zu überzeugenden Erfolgen. Ebenso gelang es nicht, durch Bestimmung einzelner Gerinnungsfaktoren eine Thromboemboliegefährdung mit einiger Sicherheit vorauszusagen. Die Gründe für diese Mißerfolge werden aufgeführt.

Während die Verwendung von Antikoagulantien bei manifester Thromboembolie allgemein als Therapie der Wahl bezeichnet wird, ist ihr alleiniger prophylaktischer Einsatz von zweifelhaftem Wert, vergleicht man die damit erreichten Erfolge mit denen primär-kausaler Maßnahmen, wie die Statistik aus der Frauenklinik des St. Marienkrankenhauses zu Ludwigshafen am Rhein mit 0,09% tödlichen Embolien bei 3361 gynäkologischen Operationen zeigt.

Nach ausführlicher Argumentation kommen wir zu folgender Deutung der Genese thromboembolischer Komplikationen:

Thrombozytenagglutination ist keine "Teilerscheinung der im Blut ablaufenden Gerinnungsvorgänge", sondern ein von mechanisch-physikalischen Faktoren abhängiges Geschehen. Plasmamillieu-Veränderungen durch Verschiebung der Albumin-Globulinrelation und Endothelläsionen durch die verschiedensten in den Kreislauf gelangenden Noxen, führen zwar zu einer beschleunigten Thrombozytenagglutination, sie sind aber keine absoluten Größen, sondern in ihrer

thrombogenetischen Wirksamkeit gänzlich vom Kreislauf abhängig. Wir präzisieren dieses Abhängigkeitsverhältnis mit dem Begriff des normalen (bei normaler Strömungsgeschwindigkeit) und des anormalen (bei verlangsamter Strömungsgeschwindigkeit) Kreislauffaktors. Als Hauptursache für die Entwicklung eines anormalen Kreislauffaktors wird besonders auf die Bedeutung der Inaktivitätsanämie hingewiesen.

Die Genese der spontanen Fernthrombose ist ein biphasischer Vorgang. Für die 1. Phase (Thrombozytenagglutination) ist der Kreislauffaktor, für die 2. Phase (eigentliche Gerinnung) der Gerinnungsstatus des Blutes bestimmend. Da wir in einem anormalen Kreislauffaktor die Verursachung der Thrombose, in einer Hyperkoagulabilität des Blutes nur deren Begünstigung sehen, kommen wir durch vierfache Kombination der in die Thrombogenese eingreifenden Faktoren zu folgenden Status:

Normaler Kreislauffaktor - Hypo-Normokoagulabilität oder
Normaler Kreislauffaktor - Hyperkoagulabilität:
Thrombophobes Optimum.

Anormaler Kreislauffaktor - Hypo-Normokoagulabilität:
Thrombophiles Pessimum.

Anormaler Kreislauffaktor - Hyperkoagulabilität:
Thrombophiles Optimum.

Die Entstehung der Thrombose wird von der konstitutions- und rassegeprägten Reaktionsweise des Organismus bestimmt, die die Entwicklung obengenannter thrombophiler Faktoren überhaupt erst ermöglicht.

Die bevorzugte Lokalisation der Thrombose erklärt sich einmal aus der Inaktivitätsanämie, zum anderen aus der von der funktionellen Einheit zwischen Blut und Endothel abgeleiteten erniedrigten Reaktionsschwelle des Endothels auf schädigende Noxen.

Das Vegetativum wirkt sich im Rahmen der "vegetativen Gesamtumschaltung" oder des "Adaptationssyndroms" vor allem über einen anormalen Kreislauffaktor in thrombophiler Weise aus, während der vegetativen Beeinflussung des Gerinnungsstatus des Blutes nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt.

Neben der Bedeutung der Mobilität, des Gerinnungs-fibrinolytischen Systems und des Alterns für die Entstehung einer Embolie werden Zusammenhänge zwischen Nebennierenrindenfunktion und Emboliefrequenz (nicht Thrombosefrequenz!) betont.

Eine Tabelle zeigt zusammenfassend, wie sich uns die Genese der Thromboembolie darstellt.

Maßnahmen, die auf einen anormalen Kreislauffaktor normalisierend einwirken, werden wegen dessen ursächlicher thrombogenetischer Bedeutung primär-kausal (sie wie bisher als "konservativ" zu bezeichnen, entspricht nicht den Tatsachen), den Gerinnungsfaktor beeinflussende Maßnahmen werden sekundär-kausal genannt.

Unter den primär-kausalen Maßnahmen, wie Strophantingaben ante und post operationem, schonendes Operieren, Tropfklysmen, Atemübungen, Kompressionsverbände und Schmid'sche Hochlagerung, beides nur in Verbindung mit aktiver Beinbewegung - zur Behebung der Inaktivitätsanämie wird mit besonderem Nachdruck auf die Betätigung der Unterschenkel- und Fußmuskulatur hingewiesen -, wird dem Sofort- und Frühaufstehen die größte Beachtung geschenkt. An Hand unseres statistischen Materials konnten wir die Richtigkeit dieser Auffassung bestätigen.

Sofortaufstehen ist die beste Thromboseprophylaxe. Ist Sofort- oder Frühaufstehen ab dem 2.postoperativen Tag nicht möglich, dann sind primär-kausale Maßnahmen zum absoluten Thromboseschutz nicht mehr ausreichend, es muß gleichzeitig in die 2.Phase des thrombotischen Geschehens prophylaktisch eingegriffen werden. Befürwortet wird die potenzierte Kombinationsbehandlung: Senkung des Prothrombinwertes auf etwa 70% und gleichzeitige kleine Heparinalgaben ergibt eine potenzierte Wirkung bei Vermeidung von Blutungskomplikationen.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ACHENBACH, K. u.
BROBEIL, A. :
Zur zentralen Steuerung des Prothrombin -
und Cholesterinstoffwechsels. *Ärztl. Forschg.*
7, 519 - 525 (1953).
- ADAMS-RAY, J. :
Adreno - sympathetic activity and the pa-
thogenesis of thrombosis, in: *Thrombose
und Embolie. Referate der 1. internatio-
nalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben
von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel:
Benno Schwabe 1955, 470 - 474.*
- ADAMS-RAY, J. and
NORLEN, G. :
Bladder distension reflex with vaso-constric-
tion in cutaneous venous capillaries. *Acta
physiol. Scand.* 23, 95 - 109 (1951).
- ALLEN, A. W., LINTON, R. R.
and DONALDSON, A. G. :
Venous thrombosis and pulmonary embolism.
J. Amer. Med. Ass. 133, 1268 - 1276
(1947).
- APITZ, K. :
Die Thrombose als Gerinnung. *Klin. Wschr.*
17, 1785 - 1787 (1938).
- APITZ, K. :
Die intravitale Blutgerinnung. *Erg. inn.
Med.* 62, 617 - 663 (1942).
- APITZ, K. :
Über die Ursache der Arterienthrombose.
Virchows Arch. path. Anat. 313, 28 - 65
(1944).
- APITZ, K. u. THELEN, A. :
Über Profibrin; Bildung und Bestand des
Profibrins unter physiologischen Verhält-
nissen. *Zschr. exper. Med.* 103, 417 -
426 (1938).
- ARENDT, A. :
Rückenmarksschädigung nach Peridural-
anästhesie. *Dtsch. Gesd.wes.* 7, 600 -
602 (1952).
- ARNETH, J. :
Über das normale quantitative und quali-
tative Thrombozytenblutbild im Greisen-
alter. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 183, 564 -
568 (1939).

- ASCHOFF, L. : Pathologische Anatomie, 8. Aufl., Jena: Fischer 1936.
- ASCHOFF, L. : Über Thrombose und Embolie. Wien.klin. Wschr. 51, 1277 - 1282 (1938).
- BAUER, A. : Über den Einfluß operativer Eingriffe auf die Gerinnungskomponenten des Blutes. Helvet. Chir. acta 14, 125 - 144 (1947).
- BAUER, G. : A venographic study of thrombo-embolic problems. Acta chir. Scand 84, suppl. 61 (1940).
- BAUER, G. : A röntgenological and clinical study of the sequels of thrombosis. Acta chir. Scand. 86, suppl. 74, 1 - 116 (1942).
- BAUER, G. : Considérations sur l'évolution, le diagnostic et le traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires. Lyon chir. 42, 656 - 674 (1947).
- BAUMGARTEN, P. : Entzündung, Thrombose, Embolie und Metastase im Lichte neuerer Forschung. München: Lehmann 1925.
- BAYERLE, H. u. MARX, R. : Über Cumarinderivate als Antithrombotika. Biochem. Zschr. 319, 18 - 46 (1948).
- BECKERMANN, F., JÜRGENS, R. u. SCHUBERT, G. : Thrombose und Embolie. Stuttgart: Thieme 1954.
- BELLER, F. : Der Einfluß des Regulationssystems ACTH - Heparin auf die Gerinnungsvorgänge. Ärztl. Forschg. 8, 243 - 249 (1954).
- BENNHOLD, H. : Die Rolle der Bluteiweißkörper im Regulationsgeschehen. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 59, 135 - 149 (1953).
- BERG, H. : Wetter und Krankheiten. Bonn: Bouvier 1948.

- BERG, H. : Ist die fulminante Lungenembolie meteorotrop? Langenbeck's Arch. klin. Chir. 275, 288 - 309 (1953).
- BERG, H. : Thrombo-Embolie und Diätetik. Dtsch. med. Wschr. 79, 801 - 803 (1954).
- BIANCHI, M. : Hämorrhagische und allergische Zwischenfälle während der Behandlung mit antikoagulierenden Substanzen, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R., Basel: Benno Schwabe 1955, 845 - 847.
- BICKENBACH, W. : Aussprache zu Held, E. : Die Prophylaxe und Behandlung der Thromboembolie. Arch. Gynäk. 180, 130 (1951).
- BIEBL, : Fehlende Thrombose nach ECKscher Fistel am Menschen, zitiert nach LENGGENHAGER, K. : Über die Entstehung, Erkennung und Vermeidung der postoperativen Fernthrombose. Stuttgart: Thieme 1948.
- BINGHAM, J. B., MEYER, O. O. and POHLE, F. J. : Studies on the hemorrhagic agent 3,3 - methylenebis (4- hydroxycoumarin). Amer. J. Med. Sc. 202, 563 - 578 (1941).
- BONNE, C. : Over thrombose en embolie in Indië. Geneesk. tschr. Ned. - Indië, 795 - 800 (1938).
- BOURG, R. et PUNDEL, J. P. : La prophylaxie et le traitement des thromboses et embolies en gynécologie et obstétrique. Emploi de l'héparine-retard. Gynaecologia 138, 2 - 12 (1954).
- BRASS, K. : Aufbau und Entstehung der Beinvenenthrombose. Frankf. Zschr. Path. 56, 74 - 176 (1941).

- BRASS, K. u.
SANDRITTER, W. :
Statistische Untersuchungen an blanden Fernthrombosen, fulminanten und nicht tödlichen Lungenembolien am Sektionsgut der Jahre 1905 - 1948. Frankf. Zschr. Path. 61, 98 - 115 (1949).
- BREUER, H. :
Zur Frage der Thromboseprophylaxe. Medizinische, 1142 - 1143 (1955).
- BRUZELIUS, S. :
Dicoumarin in clinical use; studies on its prophylactic and therapeutic value in treatment of thrombo-embolism. Acta chir. Scand., suppl. 100, 1 - 219 (1945).
- BÜRGER, M. :
Alter und Krankheit. Leipzig: Thieme 1954.
- BUM, A. :
Über das Ausmaß der Stoffwechselumsatzsteigerungen beim Frühaufstehen nach Laparotomien. Dtsch.med. Wschr. 77, 329 - 331 (1952).
- BUSCHBECK, H. :
Zur Herabsetzung der Operationsgefahren in der Gynäkologie. Arch.Gynäk. 178, 75 - 77 (1950).
- BUSCHBECK, H. :
Aussprache zu Held, E. : Die Prophylaxe und Behandlung der Thromboembolie. Arch. Gynäk. 180, 133 (1951 a).
- BUSCHBECK, H. :
Über das Frühaufstehen nach Operationen und im Wochenbett. Dtsch.med. Wschr. 76, 1112 - 1115 (1951 b).
- CAMPEANU, L. :
Die postoperative Erkrankung. Sibiu-Hermannstadt 1941.
- CHWALLA, R. :
Hyperadrenalismus und Thromboembolie. Münch.med. Wschr. 96, 1496 (1954).
- CHWALLA, R. :
Die Bedeutung des Hyperadrenalismus für Thrombose und Embolie, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1.internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 475 - 480.

- COPLEY, A. L. :
On the rationale of thrombosis therapy by the use of the true anticoagulant heparin and the hemorrhagic agents Dicumarol, Tromexan and Phenylindanedione, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 216 - 220.
- COPLEY, A. L. and
WENK, E. J. :
Coagulation studies of saline-diluted human and rabbit blood in contact with glass, silicone, and other foreign surfaces. Amer. J. Physiol. 171, 716 (1952).
- CURRY, M. :
Über Ursachen und Bedeutung der Wettereinflüsse auf den Organismus. Ärztl. Forschg. 2, 81 - 93 (1948).
- CYRAN, W. :
Wetter und Tod. Geburtsh. und Frauenhk. 12, 471 (1952).
- DEUTSCH, E. :
Veränderungen und Wechsel der Gerinnungswerte beim Auftreten einer thrombotischen Erkrankung, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 433 - 440.
- DEUTSCH, E.,
FRISCHAUF, H. u.
GRÜNBERGER, V. :
Zwischenfälle der Dicumarolbehandlung und ihre Therapie. Zschr. klin. Med. 147, 324 - 333 (1951).
- DEW, H. :
Post-operative intravascular thrombosis. Ann. Coll. Surg. England 13, 1 - 16 (1953).
- DICK, W. :
Untersuchungen zur HAVLICEK'schen Thrombose-Theorie. Zbl. Chir. 66, 249 - 251 (1939).
- DIGONNET, L.,
THOYER-ROZAT, J. et
DAFFOS, J. :
Thrombose et lever précoce en chirurgie gynécologique et en obstétrique. Sem. hôp. Paris 30, 3279 - 3280 (1954).

- DILLON, M. L.,
COOPER, G. R. and
MENKIN, V. :
Electrophoretic studies on the leukocytosis-promoting factor of exudates. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 65, 187 - 189 (1947).
- DUFF, J. F. and
SHULL, W. H. :
Fatal hemorrhage in dicumarol poisoning, with report of necropsy, *J. Amer. Med. Ass.* 139, 762 - 776 (1949).
- DYCKERHOFF, H. u.
BORRMANN, H. J. :
Über die Brauchbarkeit der LENGGENHAGER-schen Thrombinabbaureaktion zur Frühdiagnose oder zur Feststellung manifester Thrombose. *Zschr. exper. Med.* 113, 585 - 590 (1944).
- EDWARDS, E. A. and
EDWARDS, J. E. :
The effect of thrombophlebitis on the venous valve. *Surg., Gyn. Obstétr.* 65, 310 - 320 (1937).
- ENGEL, G. :
Unsere Erfahrungen mit Frühaufstehen der Patienten nach Bauchoperationen. *Dtsch. Gesd. wes.* 7, 399 - 404 (1952).
- EPPINGER, H. :
Über den postoperativen Schock. *Wien. klin. Wschr.* 44, 65 - 71 (1931).
- EWERBECK, H. u.
LOHMANN, H. :
Gibt es eine zentrale Regulierung der Serumproteine. *Ärztl. Forschg.* 8, 391 - 393 (1954).
- FATZER, H. :
Thrombose und Embolie bei gynäkologischen Erkrankungen und Operationen. *Helvet. med. acta* 1, 543 - 567 (1935).
- FERRARIS, G. :
Emocagulazione e funzione ovarica. *Minerva ginec. (Torino)* 5, 61 - 71 (1953).
- FETZER, E. :
Prophylaxe und Behandlung thrombotischer Komplikationen an einer mittelgroßen Frauenklinik über den Zeitraum von mehr als 5 Jahren. *Med. Klin.* 49, 1919 - 1921 (1954).
- PETZER, E. :
Weitere Erfahrungen in der Prophylaxe und Behandlung von Thrombose und Embolie. *Med. Klin* 47, 686 - 687 (1952).

- FISCHER, R. : Klinischer Beitrag zum Wesen und Wirken des bioklimatischen Faktors. Wien.klin. Wschr. 65, 670 - 672 (1953).
- FISCHER, R. ,
BIRCHER, J. u.
REICH, Th. : Der Haarausfall nach anticoagulierender Therapie. Schweiz.med. Wschr. 83, 509-511 (1953).
- FISCHER, R. et
MOGHISSI, K. : Thrombélastographie et thromboses post-opératoires, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 597 - 605.
- FONIO, A. u.
VANNOTTI, A. : Neuere Untersuchungen über die Entstehung der Thrombose. Schweiz.med. Wschr. 64, 1086 - 1089 (1934).
- FREUND, K. : Über die pharmakologischen Wirkungen des defibrinierten Blutes. Arch.exper.Path. Pharmak., 39 - 79 (1920).
- FREY, S. : Die Embolie. Leipzig: Thieme 1933.
- FRIEDRICH, H. W. : Statistische und klinische Untersuchungen über den Einfluß der Antibiotika auf die Thrombosehäufigkeit. Ärztl. Wschr. 8, 759 - 763 (1953).
- FRITZSCHE, E. F. : Erfahrungen mit Sofort- und Frühaufstehen als Thromboseprophylaxe. Therap. Umschau 4, 9, 26 (1947).
- FUKAS, M. u.
ADRIANOS, T. : Die Einwirkung der Sexualhormone sowie des Hypophysenvorderlappenhormons auf den Prothrombinspiegel der geschlechtsreifen Frau. Gynaekologia (Basel) 133, 337 - 345 (1952).
- GAEHTGENS, G. : Chemische oder funktionale Embolieprophylaxe? Ärztl. Forschg. 3, 181 - 184 (1949).

- GAEHTGENS, G. : Das Vitamin K in der Physiologie und Pathologie der Frau und des Neugeborenen. Leipzig: Thieme 1946.
- GEISSENDÖRFER, R. : Thrombose und Embolie. Leipzig: Barth 1935.
- GIESSE, R. : Die Verkürzung der Blutungs- und Gerinnungszeit nach Operationen und nach Eigenblutinjektionen. Zbl.Chir. 74, 565 - 569 (1949).
- GOLDECK, H. ,
HERRNRING, G. u.
RICHTER, U. : Die 24-Stunden-Periodik der Thrombozyten. Dtsch.med. Wschr. 75, 702 - 703 (1950).
- GOLDHAMMER, H. : Erfahrungen mit Tromexan in der Thromboseprophylaxe und -therapie. Zbl.Gynäk. 73, 1409 - 1423 (1951).
- GOOSSENS, N. : Zur Antikoagulantientherapie mit Marcumar. Medizinische, 257 (1957).
- GRUNDMANN, G. u.
FISCHER, R. : Untersuchungen zu den postoperativen Eiweißveränderungen. Chirurg. 24, 543 - 546 (1953).
- HABELMANN, G. : Postoperative Kreislaufstörungen und Möglichkeiten ihrer Behandlung. Ärztl.Forschg. 2, 472 - 479 (1948).
- HAJEK, O. : Der Elastoplast-Kompressionsverband zur Prophylaxe und Therapie der Thromboembolie. Zbl.Gynäk. 79, 649 - 651 (1957).
- v. HALLER, C. : Über die Veränderungen im Eiweiß-, Wasser- und Salzhaushalt nach akuten Schäden des Bauchfells. Dtsch.med. Wschr. 74, 333 - 334 (1949).
- HALSE, Th. : Stellungnahme zu v. Jaschke, R. : Die zentrale Bedeutung des Kreislaufs für die Prophylaxe der postoperativen Thrombose und Embolie. Ärztl.Forschg. 3, 108 - 109 (1949).

- HALSE, Th. : Heparin und Heparinoide, Dicumarol.
Zürich: Hirzel 1950.
- HALSE, Th. : Warum kausale Thrombosebehandlung?
Medizinische, 1642 - 1647 (1953).
- HALSE, Th. u.
NATUSCH, H. G. : Die Gerinnungsaktivität der Thrombokinase
in ihrer Bedeutung und ihrem Gebrauchswert
für die Prothrombinzeitbestimmung. Pharma-
zie 4, 20 - 24 (1949).
- HALSE, Th. u.
QUENNET, G. : Klimatische Einflüsse in der Thrombogenese.
Dtsch.med. Wschr. 73, 125 - 127 (1948).
- HANSEN, A. : Thromboembolieprophylaxe nach gynäkolo-
gischen Operationen mit dem Cumarinderi-
vat Marcumar. Zbl.Gynäk. 78, 1321 -
1327 (1956).
- HARRISON, T. R. u.
LEONARD, B. W. : The effect of digitalis on the cardiac output
of dogs aut its beasing on the action of the
drug in heart disease. J. Clin. Invest. 3,
1-- 36 (1926).
- HARTENBACH, W. : Betrachtungen zur Entstehung und Prophylaxe
der Thrombo-Embolie. Med.Klin. 44,
1124 - 1125 (1949).
- HARTENBACH, W. : Untersuchungen über das Reaktionsvermögen
des Organismus vor und nach einer operati-
ven Belastung. Münch.med. Wschr. 98,
433 - 439 (1956).
- HARTERT, H. : Klinische Blutgerinnungsstudien mit der
Thrombelastographie. Physiologische und
methodische Grundlagen der Thrombela-
stographie. Dtsch. Arch.klin. Med. 199,
284 - 292 (1952).
- HARTERT, H. : Indikation der Thromboembolieprophylaxe
durch das Thrombelastogramm. Münch.
med. Wschr. 95, 1108 - 1109 (1953).

- HARTERT, H. : Beziehung zwischen Antikoagulantienwirkung und Thrombosehemmung. Schweiz. med. Wschr. 84, 831 - 833 (1954).
- HARTERT, H. : Die Thrombelastographie in der Indikation und Kontrolle der Thromboembolieprophylaxe und -behandlung, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 799 - 803.
- HASSE, G. : Zur Problematik der Antikoagulantientherapie. Therap.woche, Karlsruhe 7, 61 - 63 (1956).
- HAUSER, A. u.
TRÖSTER, R. : Zur Thrombose-Embolie-Erkrankung prädisponierende Faktoren, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955 a, 457 - 458.
- HAUSER, A. u.
TRÖSTER, R. : Thrombose-Embolie-Mortalität an der Universitätsfrauenklinik Basel 1933 - 1952 in zwei Zehnjahresgruppen (Gynäkologie und Geburtshilfe), in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955 b, 1015 - 1016.
- HAVLICEK, H. : Die Bedeutung der porto-cavalen Verbindungen für das Zustandekommen der Fernthrombose. Arch. klin. Chir. 183, 726 - 746 (1935).
- HEIM, W. : Über ein Kreislaufmittel mit Depotwirkung. Dtsch. med. Wschr. 70, 420 - 422 (1944).
- HEINRICH, H. G. : Pathogenese der Thrombophlebitis und Thrombose. Zschr. inn. Med. 12, 145 - 149 (1957).

- HELD, E. : Die Prophylaxe und Behandlung der Thromboembolie. Arch.Gynäk. 180, 86 - 119 (1951 a).
- HELD, E. : Die Prophylaxe und Behandlung der Thrombo-Embolie. Geburtsh. und Frauenhk. 11, 651 - 653 (1951 b).
- HENDERSON, Y. : Die Bedeutung des Muskeltonus beim postoperativen Schock. Verh.Dtsch.Ges. Kreisl.forsch. 11, 121 - 134 (1938).
- HENSCHEN, C. : Die morbide Fernthrombose als Konstellationspathologisches Phänomen; in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 406-409.
- HEYNEMANN, T. : Zur Bekämpfung der postoperativen Thrombose und Embolie. Geburtsh. und Frauenhk. 9, 8 - 16 (1949 a).
- HEYNEMANN, T. : Die Behandlung von Thrombose und Embolie durch gerinnungshemmende Mittel (Heparin und Dicumarine). Geburtsh. und Frauenhk. 9, 545 - 549 (1949 b).
- HIDALGO, J.,
FOWELL, A. H. and
RALLS, R. J. : Effect of tissue damage on the plasma fibrinogen level. Surg., Gyn.Obstetr. 95, 661 - 664 (1952).
- HILLEMANN, H. G. : Statistische Untersuchungen über die Häufigkeit der tödlichen Lungenembolie im Freiburger Obduktionsgut der Jahre 1911 - 1950. Arch.Kreislaufforsch. 17, 309 - 326 (1951).
- HOFF, F. : Klinische Probleme der vegetativen Regulation und der Neuralpathologie. Dtsch. med. Wschr. 77 (1952).

- HOFF, F. : Die Polarität des vegetativen Systems. Wien. klin. Wschr. 67, 441 - 445 (1955).
- HOFF, F. : Klinische Physiologie und Pathologie. Stuttgart: Thieme 1950.
- HOFFMANN, K. : Schlußwort. Medizinische, 258 (1957).
- HOLTORFF, J. : Zur Verhütung der Thrombosen und Embolien nach gynäkologischen Operationen. Zschr. ärztl. Fortbild. 51, 485 - 489 (1957).
- HOLTORFF, J. u. BERGANDER, U. : Hämodynamische Thrombose-Embolie-Prophylaxe bei gynäkologischen Operationen. Zbl. Gynäk. 78, 1910 - 1922 (1956).
- HORN, Z. : Die Bedeutung des Koagulogramms in der Diagnostik der Thromboembolie, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 588 - 590.
- HUMMEL, K. : Blutstillung und Blutplättchenagglutination, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 83 - 91.
- IMDAHL, H. : Was leisten Gerinnungsbestimmungen zur Erkenntnis der Thrombosegefährdung? Ärztl. Wschr. 12, 202 - 205 (1957).
- IMPALLOMENI, G. : Les altérations de l'endothélium dans la thrombose veineuse, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 553 - 560.
- IZARN, P. : Les accidents d'intolérance à l'héparine, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: 1955, 847 - 853.

- v. JASCHKE, R. : Die für die Verhütung der postoperativen Thrombose und Embolie maßgeblichen Faktoren. Mschr. Geburtsh. 54, 1 - 7 (1921).
- v. JASCHKE, R. : Die zentrale Bedeutung des Kreislaufes für die Prophylaxe der postoperativen Thrombose und Embolie. Ärztl. Forschg. 3, 41, 109 (1949 a).
- v. JASCHKE, R. : Die Bedeutung des Kreislaufes bei der postoperativen Thromboembolie. Ars med. 39, 219 (1949 b).
- v. JASCHKE, R. : Chemische oder mechanische Embolieprophylaxe. Schweiz. med. Wschr. 79, 682 (1949 c).
- JORPES, E. : Die Behandlung der Thrombose mit gerinnungshemmenden Mitteln. Erg. inn. Med. 2, 8 - 48 (1951).
- JÖRGENSEN, G. : Zur Antikoagulantientherapie mit Marcumar. Medizinische, 284 - 287 (1955).
- JÜRGENS, J. : Die Klinik der Antikoagulantien. Therapie Gegenw. 88, 261 - 267 (1949).
- JÜRGENS, J. : Kreislaufdynamik, Gerinnungspotential und Thrombose. Klin. Wschr. 30, 483 - 488 (1952).
- JÜRGENS, J. : Die Entstehung der Thrombose bei der kardialen Insuffizienz, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R., Basel: Benno Schwabe 1955, 481 - 487.
- JÜRGENS, J. : Blutgerinnung bei Lebererkrankungen. Materia med. Nordmark 8, 375, 435 (1956).
- JÜRGENS, R. : Experimentelles und Klinisches zur Pathogenese der hämorrhagischen Diathesen. Dtsch. med. Wschr. 75, 1727 - 1728 (1950).

- JÜRGENS, R. und
BRAUNSTEINER, H. :
Zur Pathogenese der Thrombose. Schweiz.
med. Wschr. 80, 1388 - 1394 (1950).
- v. KAULLA, K. N. :
Moderne Thrombosebekämpfung. Stuttgart:
Enke 1946.
- v. KAULLA, K. N. und
VOCK, R. :
Zur Frage der postoperativen Gerinnungsbe-
schleunigung. Dtsch. Ztschr. Chir. 256,
74 - 88 (1942).
- KERN, B. :
Die Herzinsuffizienz. Stuttgart: Enke 1948.
- KILLIAN, H. :
Pharmakologie und Anwendung der Kreis-
laufanaleptika. Arch. exper. Path. Pharmak.
131, 105 - 125 (1936).
- KNISELY, M. H.,
BLOCH, E. H.,
ELIOT, TH. S. and
WARNER, L. :
Sludged blood. Science 106, 431 (1947).
- KÖHLER, H. :
30 Jahre gynäkologische Laparotomien ohne
Thrombose und Embolien. Zbl. Gynäk. 74,
773 - 780 (1952).
- KÖNIG, W. :
Neue Gesichtspunkte zur Entstehung der
Thrombose. Zbl. Chir. 58, 130 - 135 (1931).
- KÖNIG, W. :
Blutgerinnung und Thromboembolie. Zbl.
Chir. 69, 838 - 842 (1942).
- KÖNIG, W. :
Der heutige Stand der Thromboembolie-
Forschung und -Behandlung. Dtsch. med.
Wschr. 75, 682 - 685 (1950).
- KOLLER, F. :
Die Prophylaxe und Therapie der Throm-
bose mit Antikoagulantien. Helvet. med.
acta 16, 184 - 217 (1949).
- KOLLER, F. und
JAKOB, H. :
Über ein neues, hochaktives Antikoagulans
mit protrahierter Wirkung (Marcumar).
Schweiz. med. Wschr. 83, 476 - 479 (1953).
- KOLLER, Th. :
Diagnose und Therapie der Thrombose und
Embolie. Geburtsh. und Frauenhk. 11, 13 -
24 (1951).

- KOLLER, Th. : Zur statistischen Bewertung von Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen (Morbidity und Mortality), in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R., Basel: Benno Schwabe 1955, 1007 - 1010.
- KOLLER, Th. und
MERZ, W. R. : Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, Basel: Benno Schwabe 1955.
- KOLLER, Th.,
MERZ, R.,
STAMM, H. und
MARBET, R. : Thrombose und Embolie in Geburtshilfe und Frauenheilkunde, in: Biologie und Pathologie des Weibes, herausgegeben von Seitz, L. und Amreich, A., Erg. Bd. 1, 2. Aufl., Berlin, Innsbruck, München: Urban u. Schwarzenberg 1957, 155 - 266.
- KONCZ, J. und
MARGGRAF, W. : Untersuchungen über die vegetativnervöse Steuerung des Blutgerinnungssystems. Langenbeck's Arch.klin. Chir. 274, 237 - 254 (1953).
- KRIEG, E. : Die Behandlung von Beinvenenthrombosen in der Praxis. Praxis 39, 351 - 354 (1950).
- KRIEG, E. : Die Venenentzündung. München, Berlin: Urban und Schwarzenberg 1952.
- KÜHLMAYER, R. : Gezielte Thrombose-Frühpophylaxe mit Venostasin. Med. Klin. 51, 104 - 106 (1956).
- KÜHN, G. : Vergleichende Kapillarresistenzbestimmungen in den verschiedenen Altersklassen. Zschr. Altersforsch. 5, 363 - 381 (1951).
- KULENKAMPFF, D. : Die Verhütung schwerer und tödlicher Embolie durch Ausräumung der Vena iliaca. Arch.klin. Chir. 193, 727 - 736 (1938).
- LANGE, K. : Beitrag zur operativen Behandlung der blauen Venenthrombose. Zbl. Chir. 65, 2422 - 2425 (1938).

- LASCH, H. G. und
SCHIMPF, K. : Blutgerinnung und alimentäre Fettbelastung. Dtsch. Arch. klin. Med. 203, 146 - 151 (1956).
- LASCH, H. G. , HARTERT, H. ,
SCHIMPF, K. und SESSNER, H. : Über hepatogene Blutungen. Dtsch. Arch. klin. Med. 203, 52 - 65 (1956).
- Le BRIGAND, J. , d'ALLAINÈS, F.
et HOFFMANN, TH. : Le diagnostic précoce clinique et sérologique des thromboses veineuses chirurgicales, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R. , Basel: Benno Schwabe 1955, 608 - 613.
- LEDERLE, J. : Beitrag zum überraschenden Embolietod bei kontrolliertem Prothrombinpotential, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R. , Basel: Benno Schwabe 1955, 868 - 871.
- LEHMANN, J. : Försök till kurativ och profylaktisk behandling av trombosier med e per-os-preparat (3,3'-Methylen-di- [4-hydroxykumarin]). Svenska läkartidn. , 73 - 99 (1942).
- LEHMANN, J. : Über die Stellung der Antikoagulantien im Rahmen der gesamten Embolieprophylaxe, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R. , Basel: Benno Schwabe 1955, 905 - 909.
- LEITHAUSER, D. J. and
BERGO, H. L. : Early rising and ambulatory activity after operation; means of preventing complications. Arch. Surg. 42, 1086 - 1093 (1941).
- LENGGENHAGER, K. : Über die Entstehung, Erkennung und Vermeidung der postoperativen Fernthrombose. Stuttgart: Thieme 1948.

- LENGGENHAGER, K. : Die Genese der postoperativen Fernthrombose, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 490 - 494.
- LINDENSCHMIDT, TH. O. : Bedeutung und Behandlungsmöglichkeiten der Hypoproteinämie in der Chirurgie. Bruns' Beitr. klin. Chir. 177, 463 - 488 (1948).
- MACKAY, M. E. , MILES, A. A., SUSCEPTIBILITY OF THE GUINEA PIG TO PHAR-
SCHACHTER, M. a. WILHELM, D. : macological factors from its own serum. Nature (London) 172, 714 - 716 (1953).
- MAKOWSKY, L. und Die Indikationsstellung zur Thrombosepro-
KRAFT, E. : phylaxe mit Antikoagulantien. Münch. med. Wschr. 98, 48 - 50 (1956).
- MALAGAMBA, G. : Trombosi ed embolie nell'istituto di clinica
obstetrica e ginecologica di Genova negli
anni 1951-1952. Pathologica (Genova) 44,
315 - 323 (1952).
- MALAGAMBA, G. : Die Behandlung der thromboembolischen
Erkrankung in der Univ. -Frauenklinik Genua.
Zbl. Gynäk. 76, 464 - 466 (1954).
- MARGGRAF, W. : Die Beeinflussung des Gerinnungspotentials
nach Operationen und verschiedenen An-
ästhesiearten, in: Thrombose und Embolie.
Referate der 1. internationalen Tagung,
Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th.
und Merz, W. R. , Basel: Benno Schwabe
1955, 495 - 499.
- MARGGRAF, W. und Untersuchungen über das Verhalten verschiede-
HINRICHS, K. : ener Gerinnungsanteile des Blutes vor und
nach Operationen. Bruns' Beitr. klin. Chir.
184, 428 - 434 (1952).
- MARX, R. : Über die Bedeutung des Begriffes der Kor-
relationsstörung innerhalb des Blutgerinnungs-
systems für das Verständnis der Bedingtheit eini-
ger hämorrhagischer und thrombophiler Diathe-
sen. Ärztl. Forschg. 2, 413 - 417 (1948).

- MARX, R. und
BAYERLE, H. :
Zur Methodik der serologischen Diagnose
der Thrombose und Thrombosegefährdung.
Zschr. exper. Med. 114, 662 - 673 (1945).
- MATIS, P. :
Marcumar (3-[1'-Phenyl-propyl]-4-oxy-
cumarin) , ein neues Superdicumarol.
Ärztl. Forschg. 7, 298 - 302 (1953).
- MATIS, P. :
Nebenwirkungen gerinnungshemmender
Maßnahmen, in: Thrombose und Embolie.
Referate der 1. internationalen Tagung,
Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th.
und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe
1955, 853 - 859.
- MAURIZIO, E. und
MALAGAMBA, G. :
Die Prophylaxe mit Antikoagulantien an
der Universitäts-Frauenklinik Genua, in:
Thrombose und Embolie. Referate der 1.
internationalen Tagung, Basel 1954, her-
ausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R.,
Basel: Benno Schwabe 1955, 925 - 930.
- MAYER, A. :
Über Thrombose und Embolie. Zbl. Gynäk.
53, 2770 - 2777 (1929).
- MEIXNER, H. :
Die spezifische Behandlung der Thrombo-
embolie in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Wien.med. Wschr. 105, 561 - 568 (1955).
- MERZ, W. R. :
Thrombose und Lungenembolie. Basel:
Benno Schwabe 1949.
- MERZ, W. R. :
Tödliche Lungenembolie bei Therapie mit
Antikoagulantien. Schweiz.med. Wschr.
83, 407 - 410 (1953).
- MORAWITZ, P. :
Thrombose. Verh. Dtsch. Ges. Kreisf. forsch.
7, 80 - 101 (1934).
- McMICHAEL, J. and
SHARPEY-SCHAFER, E. P. :
Action of intravenous digoxin in man. Quart.
J. Med. 13, 123 - 135 (1944).
- MÜLLER-SCHMID, P. :
Postoperative Mortalität in der Gynäkologie
1901 - 1956. Schweiz.med. Wschr. 87,
922 - 927 (1957).

- NÄGELI, TH. und
MATIS, P. :
Zur Antikoagulantientherapie und -prophylaxe. Medizinische, 511 - 515 (1953).
- NÄGELI, TH. und
MATIS, P. :
Zur modernen Thromboembolie-Behandlung in Klinik und Praxis. Medizinische, 983 - 989 (1954).
- NÄGELI, TH. und
MATIS, P. :
Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Stuttgart: Schattauer 1955.
- NÄGELI, TH.,
MATIS, P. und
SCHMIEDERER, H. :
Zur Thromboembolie-Prophylaxe unter besonderer Berücksichtigung der Frühprophylaxe. Medizinische, 1240 - 1242 (1955).
- NEUDA, P. M. :
The early diagnosis and preventing of post-operative thromboembolism. Amer. J. Surg. 84, 627 - 635 (1952 a).
- NEUDA, P. M. :
Das Problem der spontanen Thrombose-Embolie. Med. Klin. 47, 1519 - 1525 (1952 b).
- NEUDA, P. M. :
Über "spontane" Thrombose. Ars med. 43, 824 - 830 (1953).
- NEUMANN, R. :
Ursprungszentren und Entwicklungsformen der Beinvenen-Thrombose. Virchows Arch. path. Anat. 301, 708 - 735 (1938).
- OCHSNER, A. a.
DeBAKEY, M. :
Thrombophlebitis. J. Amer. Med. Ass. 114, 117 - 124 (1940).
- OLWIN, J. H. :
Treatment of thromboembolism. J. Amer. Med. Ass. 160, 1101 - 1105 (1956).
- O'NEILL, J. F. :
The effects on venous endothelium of alterations in blood flow through the vessels in vein walls, and the possible relation to thrombosis. Ann. Surg. 126, 270 - 288 (1947).
- OVERMANN, R. S.,
STAHMANN, M. A. and
LINK, K. P. :
Studies on hemorrhagic sweet clover disease; effect of 2-methyl -1,4-naphthoquinone and 1-ascorbic acid upon action of 3,3'-methylenebis (4-hydroxycoumarin) on prothrombin time of rabbits. J. Biol. Chem. 145, 155 - 162 (1942).

- PALAZETTI, P. und
TORSELLO, R. :
La determinazione del volume del sangue
come prova di operabilit  negli interventi
ginecologici. Minerva ginec. (Torino) 8,
773 - 777 (1956).
- PALOS, L. A. :
Atmung, Kreislauf und Blutgerinnung als
funktionelle Einheit, in: Thrombose und
Embolie. Referate der 1. internationalen
Tagung, Basel 1954, herausgegeben von
Koller, Th. und Merz, W. R., Basel: Benno
Schwabe 1955, 54 - 58.
- PAYLING-WRIGHT, H. :
Factors influencing the recanalisation of
experimentally thrombosed blood vessels,
in: Thrombose und Embolie. Referate der
1. internationalen Tagung, Basel 1954,
herausgegeben von Koller, Th. und Merz,
W. R., Basel: Benno Schwabe 1955, 565 -
573.
- PERLICK, E. :
Zur Kontrolle der Antikoagulantientherapie
bei Thrombosen. Münch.med. Wschr. 96,
229 - 231 (1954).
- PERLICK, E. :
Gerinnungsfaktoren und vegetative Regula-
tionen, in: Thrombose und Embolie. Re-
ferate der 1. internationalen Tagung, Basel
1954, herausgegeben von Koller, Th. u.
Merz, W. R., Basel: Benno Schwabe 1955,
142 - 150.
- PETERS, H. ,
D HRING, H. und
SEULBERGER, P. :
Weitere Untersuchungen über das unterschied-
liche Verhalten von Temperatur und Puls
zwischen Patienten mit postoperativer Throm-
boembolie und Operierten ohne diese Kompl-
ikation. Chirurg 24, 385 - 390 (1953).
- PODLESCHKA, K. :
Klinisch-statistische Beiträge zur Frage der
Embolie und Thrombose. Mschr. Geburtsh.
103, 237 - 258 (1933).

- PROBST, V. ,
SCHUMACHER, G., und
MÜLLER, E. :
Über die Abhängigkeit "normaler" postoperativer Serumeiweißveränderungen von der Schwere des operativen Gewebstraumes. Medizinische, 38 - 46 (1958).
- PURSCHKE, H. :
Wird die postoperative Emboliesterblichkeit durch Behandlung mit Antikoagulantien gesenkt? Zbl. Chir. 81, 1213 - 1218 (1956).
- QUICK, A. J. :
The nature of the bleeding in jaundice. J. Amer. Med. Ass. 110, 1658 - 1662 (1938).
- RAABE, S. ,
BECKER, K. und
THEISS, K. :
Über die Wirksamkeit des postoperativen Schwitzbades auf den Kreislauf. Dtsch. med. Rdsch. 2, 407 - 414 (1948).
- RAPPERT, E. :
Die Grundlagen der Behandlung der Thrombose mit Panthesin, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R., Basel 1955, 644 - 651.
- REHN, E. :
Über die rationelle Thrombosebekämpfung zu einer emboliefreien Chirurgie. Dtsch. med. Wschr. 72, 18 - 24 (1947 a).
- REHN, E. :
Über die abschließende Durchführung der Embolie-Prophylaxe an der Freiburger Chirurgischen Klinik und ihre Ergebnisse. Dtsch. med. Wschr. 72, 595 - 598 (1947 b).
- REHN, E. :
Eine Klinik erlebt die Verwirklichung einer emboliefreien Chirurgie. Dtsch. med. Wschr. 73, 435 - 438 (1948).
- REHN, E. :
Über die postoperative Steuerung der Blutgerinnung und die Möglichkeit, Entgleisungen zu verhindern, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R., Basel: Benno Schwabe 1955, 523 - 525.

- REHN, E. : Über die therapeutischen Unklarheiten bei Thromboembolie und ein Versuch ihrer Entwirrung. Medizinische, 555 - 559 (1957).
- REIMANN-HUNZIKER, R. u. G. : Über den Einfluß von Wetter und Sonnentätigkeit auf die tödliche Lungenembolie. Zbl. Chir. 69, 1141 - 1154 (1942).
- REIN, H. : Physiologie des Menschen. 10. Aufl., Berlin, Göttingen, Heidelberg:Springer 1949.
- REITINGER, J. und
RIESS, H. : Die praktische Verwertbarkeit der modernen Thromboseprophylaxe und Therapie während der Schwangerschaft und im Wochenbett. Wien.klin. Wschr. 67, 56 - 58 (1955).
- REVERS, F. E. and
EIKELBOOM, C. : Protein metabolism of surgical patients. Arch. chir. Neerl. 5, 81 - 107 (1953).
- RIBBERT, H. : Über die Thrombose. Dtsch.med. Wschr. 34, 1577 - 1579 (1912).
- RICHTER, W. : Die Behandlung der Thromboembolie mit Antikoagulantien. Langenbeck's Arch.klin. Chir. 274, 397 - 399 (1953).
- RICKER, G. : Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien. Berlin: Springer 1927.
- RITTER, A. : Über die Bedeutung des Endothels für die Entstehung der Venenthrombose. Jena: Fischer 1926.
- RITTER, A. : Endothel und Thrombenbildung. Dtsch. med. Wschr. 54, 1963 - 1965 (1928).
- RITTER, A. : Thrombose und Embolie. Berlin: De Gruyter 1955.
- ROEMER, H. : Strophantin und Operationsgefährdung. Zbl. Gynäk 63, 2202 - 2211 (1939).

- ROEMER, H. : Diskussion der Thromboseprophylaxe auf Grund postoperativer Gerinnungsuntersuchungen, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R., Basel 1955, 909 - 915.
- RÖSSLE, R. : Über die Bedeutung und die Entstehung der Wadenvenenthrombosen. Virchows Arch. path. Anat. 300, 180 - 189 (1937).
- RÖTTGER, H. : Toxische Schädigungen und Dosierungsfragen der postoperativen Thromboseprophylaxe mit Dicumarol. Zbl. Gynäk. 73, 1404 - 1409 (1951).
- ROGERS, J. F.,
BANETT, R. J. and
LAM, C. R. : The effect of moderate degrees of dicumarol-induced hypoprothrombinemia on experimental intravascular thrombosis. Surg., Gyn. Obstetr. 89, 339 - 344 (1949).
- v. ROMBERG, E. : Herzkrankheiten und ihre Behandlung in den letzten 50 Jahren. Dtsch. med. Wschr. 57, 611, 667, 708 (1931).
- ROSKAM, J. et
HUGUES, J. : Pluralité des mécanismes pathogéniques et utilité des associations thérapeutiques à effet synergique dans la maladie thromboembolique, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R., Basel: Benno Schwabe 1955, 401 - 406.
- RUNGE, H. : Betrachtungen zur Pathogenese und Klinik der Thromboembolie. Dtsch. med. Wschr. 77, 1079 - 1081 (1952).
- RUNGE, H. und
HARTERT, I. : Bericht über 1 1/2 Jahre einer gezielten Prophylaxe der Thrombo-Embolie. Klin. Wschr. 30, 385 - 390 (1952).

RUNGE, H. und
HARTERT, I. :

Statistische Untersuchungen über das Verhalten der Blutgerinnung im Thrombelastographen nach gynäkologischen Operationen. Klin. Wschr. 31, 32 - 33 (1953).

RUNGE, H. und
HARTERT, I. :

Gezielte Prophylaxe der Thromboembolie, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 915 - 921.

SANDRITTER, W. :

Die Morphologie der Thrombolyse an experimentellen Abscheidungs- und Gerinnungsthromben und an menschlichen Thromben, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 560 - 565.

SANDRITTER, W. und
BECKER, F. :

Beitrag zur Frage der Wetterabhängigkeit der Lungenembolie. Dtsch. med. Wschr. 76, 1526 - 1528 (1951).

SARAFOFF, D. :

Statistik über das Vorkommen von Thrombosen und Lungenembolien an der Leipziger Chirurgischen Universitätsklinik für das Dezennium 1920 - 1929. Arch. klin. Chir. 161, 493 - 501 (1930).

SARTORI, C. H. :

Zur Frage der Wirtschaftlichkeit der modernen Antikoagulantientherapie. Medizinische, 921 - 925 (1956).

SARTORI, C. H. :

Über den Einfluß verschiedener Antibiotika auf die Blutgerinnung. Medizinische, 1026 - 1030 (1955).

- SAWYER, N. P.,
DEUTSCH, B. und
PATE, J. W. :
The relationship of bio-electric phenomena and small electric currents to intravascular thrombosis, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R., Basel: Benno Schwabe 1955, 415 - 421.
- SCHÄFER, G. :
Statistischer Beitrag zur Ätiologie der Thrombose und Embolie in der operativen Gynäkologie. Zbl. Gynäk. 67, 1842 - 1852 (1943).
- SCHEIDEL, F. und
SKIBBE, J. :
Über Thromboseprophylaxe mit Dicumarol. Med. Klin. 44, 1173 - 1176 (1949).
- SCHLÜTER, F. und
VENTURINI, A. :
Über postoperative Thromboembolie und die Möglichkeiten ihrer Prophylaxe. Zbl. Chir. 78, 1265 - 1271 (1953).
- SCHLOSSMANN, H. :
Untersuchungen über den Adrenalingehalt des Blutes. Arch. exper. Path. Pharmac. 121, 160 - 203 (1927).
- SCHMID, H. H. :
Verhütung von postoperativen Thrombosen und Embolien. Zbl. Gynäk. 61, 307 - 317 (1937).
- SCHMID, H. H. :
Aussprache zu Held, E. : Die Prophylaxe und Behandlung der Thromboembolie. Arch. Gynäk. 180, 126 (1951).
- SCHMID, H. H. :
Verhütung der Thrombose und Embolie nach gynäkologischen Operationen. Chirurg 23, 401 - 403 (1952).
- SCHMID, H. H. :
Thromboembolieverhütung nach gynäkologischen Operationen, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R., Basel: Benno Schwabe 1955, 886 - 888.

- SECHER, O. : Die Einwirkung der Digitaloide auf die Koagulationszeit des Blutes. Dtsch.med. Rdsch. 2, 465 (1948).
- SEITZ, R. und SEEBERGER, E. : Blutung durch Antikoagulantien als diagnostischer Wegweiser. Medizinische, 358 (1957).
- SELLHEIM, H. : Über die Zunahme der Thrombosen und Embolien in der Nachkriegszeit. Zbl.Gynäk. 53, 2654 - 2660 (1929).
- SELYE, H. : Das allgemeine Adaptationssyndrom als Grundlage für eine einheitliche Theorie der Medizin. Dtsch.med. Wschr. 76, 965, 1001 (1951).
- SEULBERGER, P., DÖRING, H. und PETERS, H. : Die Abhängigkeit postoperativer Reaktionen und Komplikationen von unterschiedlich stark gesetzten Reizen. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 272, 167 - 200 (1952).
- SEULBERGER, P., PETERS, H. und DÖRING, H. : Die Thromboembolie als Ergebnis überschießender oder gehemmter neurohormonaler Regulationen. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 272, 470 - 510 (1952).
- SIGG, K. : Eine gute Thromboseprophylaxe während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett sowie bei Operationen kann die Thromboembolie verhüten. Münch.med. Wschr. 99, 611 - 613 (1957).
- SILVERMAN, S. B. : A modification of the Waugh-Ruddich test for increased coagulability of blood, and its application to the study of postoperative cases. Blood 3, 147 - 154 (1948).
- SMITH, G. S. : A further report on dicumarol prophylaxis against venous thrombosis in women undergoing surgery. Surg., Gyn.Obstetr. 90, 439 - 442 (1950).

- SOERGEL, W. : Thrombose und Embolie nach großen gynäkologischen Operationen. Zbl. Gynäk. 77, 560 - 571 (1955).
- SPANG, K., KELLER, C. und HARTERT, H. : Digitalis und Blutgerinnung. Dtsch. med. Wschr. 77, 448 - 453 (1952).
- SPOHN, A. : Thrombose und Embolie in der Gynäkologie. Med. Diss., Berlin 1941.
- SPOHN, K. : Die tödliche Lungenembolie an den Heidelberger Kliniken. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 269, 518 - 542 (1951).
- STÄMMLER, M. und WILHELMS, P. : Thrombose und Embolie als Todesursache. Medizinische, 1639 - 1642 (1953).
- STAMM, H. : Übersicht über Klinik und Therapie der venösen Thromboembolie. Praxis (Bern), 693 - 705 (1956).
- STAMM, H. : Probleme des venösen Rücktransportes. Wien. med. Wschr. 107, 404 - 407 (1957).
- STAMM, H. und HERTIG, H. : Klinischer Beitrag zur Genese und Therapie der Antikoagulantienblutung. Schweiz. med. Wschr. 87, 53 - 56 (1957).
- STEGMANN, H. : Die Beckenbodenbelastung vor und nach gynäkologischen Operationen und ihre Bedeutung für das postoperative Frühaufstehen. Geburtsh. u. Frauenhk. 14, 52 - 63 (1954).
- STÜRMER, K. : Untersuchungen über Bluteiweißwerte in Gynäkologie und Geburtshilfe. Zbl. Gynäk. 72, 1819 - 1827 (1950).
- TEMPLETON, J. Y. and FINLEY, K. R. : The recognition of deficient blood volume in surgical patients. Surg. Clin. N. America 32, 1791 - 1797 (1952).
- THEDERING, F. : Fortschritte und Vereinfachung in der Überwachung der Thrombosebehandlung mit Cumarinderivaten für die Praxis. Medizinische, 283 - 284 (1955).

- THIES, H. A. : Die antithrombotische Bedeutung eines neuartigen Cumarinderivates (Marcumar). Medizinische, 1434 - 1435 (1953).
- THIES, H. A. : Thrombose und Embolie. Basel: Benno Schwabe 1955.
- THOMASCHECK, G. : Über die Zunahme der postoperativen Thromboembolien und deren Behandlung mit Antikoagulantien. Geburtsh. und Frauenhk. 11, 1067 - 1077 (1951).
- THOMASCHECK, G. : Nebenwirkungen der Heparine und Heparinoide, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R., Basel: Benno Schwabe 1955, 859 - 862.
- THOMASCHECK, G. : Weitere Ergebnisse über die Folgeerscheinungen der Thromboembolie nach kausaler und konservativer Behandlung. Zbl. Gynäk. 78, 1405 - 1416 (1956).
- THORDARSON, O. : Die Prothrombinkonzentration im Blut von normalen, neugeborenen Kindern. Klin. Wschr. 20, 645 - 647 (1941).
- TOURNAY, R. : Priorité et supériorité, par rapport aux anticoagulants, du bandage élastocompressif et, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R., Basel: Benno Schwabe 1955, 889 - 895.
- TURUNEN, A. und VARA, P. : Thrombosen und Embolien an der Universitätsfrauenklinik Helsinki im Zeitraum 1935 - 1952, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W. R., Basel: Benno Schwabe 1955, 1041 - 1046.

- UNGAR, G. :
Thrombosis and stress, role of the fibrinolytic system, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 421 - 428.
- VAN VEEN, D. :
Thrombosedrohung, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 583 - 588.
- VOGT, E. :
Vorbeugende Maßnahmen bei Wöchnerinnen und bei zu Operierenden, die durch eine vorausgegangene Thrombose und Embolie besonders gefährdet sind. Zbl. Gynäk. 62, 82 - 83 (1938).
- VOEGT, H. :
Veränderungen der Wadenmuskulatur bei Venenthrombose und langem Krankenlager. Virchows Arch. path. Anat. 300, 190 - 201 (1937).
- WAGNER, H. :
Postoperative Thrombogenese und ihre Prophylaxe. Zschr. Geburtsh. 134, 318 - 334 (1951).
- WAGNER, W. :
Thrombose - Gefährdung und - Prophylaxe in der allgemeinen Praxis. Med. Klin. 51, 1093 - 1097 (1956).
- WELTMANN, E. und
WETTERDAL, P. :
Welche klinischen Faktoren disponieren bei gynäkologischen Patientinnen zur postoperativen Thrombose. Nord. med. 35, 32 - 35 (1947).
- WENNER, R. :
Über die Bedeutung der Vorbehandlung vor gynäkologischen und geburtshilflichen Eingriffen. Mschr. Geburtsh. 119, 169 - 194 (1945).
- WENZL, M. und
KÜHLMAIER, R. :
Ein statistisch-klinischer Beitrag zum Problem der Thrombo-Emboliegefährdung. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 269, 46 - 60 (1951).

WERTHEMANN, A. und
RUTISHAUSER, G. :

Zur pathologischen Anatomie der Thrombose, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel 1955, 527 - 543.

WESSELINK, D. G. :

Thrombosis in puerperium. Ned. tschr. geneesk. 82, 1831 - 1833 (1938).

WESELEY, A. C.,
NEUSTADTER, M. J. and
LEVINE, W. :

Massive intraperitoneal hemorrhage of ovarian follicular origin during anticoagulant therapy. Amer. J. Obstetr. 73, 683 - 685 (1957).

WESTPHAL, K. :

Die Defäkation, in: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, herausgegeben von Bethe, A., v. Bergmann, G. u. a., Bd. 3, Berlin: Springer 1927.

WETTERDAL, P. :

Factors promoting thrombosis in more extensive gynecologic operations, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 499 - 503.

WEYER, J. :

Zweckmäßige Thrombose- und Embolieprophylaxe in der Gynäkologie und Geburtshilfe mittlerer und kleinerer Kliniken. Medizinische, 1371 - 1372 (1953).

WIEMERS, K. und
KERN, E. :

Die postoperativen Frühkomplikationen. Ihre Behandlung und Verhütung. Stuttgart: Thieme 1957.

WILDER, J. :

Das "Ausgangswert-Gesetz", ein unbeachtetes biologisches Gesetz und seine Bedeutung für Forschung und Praxis. Zschr. Neur. 137, 317 - 338 (1931).

WILSON, R. S., WALLACE, F. T.
and WHITING, J. A. :

Fluid electrolyte balance in the surgical patient. Amer. Surgeon 19, 454 - 457 (1953).

- WIMHÖFER, H. und
HARTERT, J. :
Ergebnisse systematischer Vorbeugung und
Behandlung der Thrombo-Embolie mit
Antikoagulantien. Geburtsh. und Frauenhk.
11, 1059 - 1067 (1951).
- WISE, W. D. , LOKER, F. F.
and BRAMBEL, Ch. E. :
Effectiveness of dicumarol prophylaxis
against thromboembolie complications
following major surgery. Surg., Gyn.
Obstetr. 88, 486 - 494 (1949).
- WISHART, J. H. and
CHAPMAN, C. B. :
Dicumarol therapy incongestive heart
failure. N. England J. Med. 239, 701 -
704 (1948).
- WITTE, S. :
Profibrinolysin, Thrombininhibitor und
Antithrombin bei Thrombosen und während
einer antikoagulierenden Therapie, in:
Thrombose und Embolie. Referate der
1. internationalen Tagung, Basel 1954,
herausgegeben von Koller, Th. und Merz,
W. R., Basel: Benno Schwabe 1955, 441 -
446.
- WITTE, S. und
DIRNBERGER, P. :
Die Bestimmung der Profibrinolysinzeit.
Klin. Wschr. 32, 133 - 136 (1954).
- WOLLHEIM, E. :
Untersuchungen zur Hämodynamik unter
Digitalis und Strophantin. Dtsch. med.
Wschr. 75, 482 - 486 (1950).
- WRIGHT, G. P. :
Introduction to pathology. Chap. XV,
Thrombosis. London: Longmans Green
Co. 1950.
- WRIGHT, J. S. :
The pathogenesis and treatment of throm-
bosis. Circulation 5, 161 - 188 (1952).
- WRIGHT, J. S. :
Comments on the present status of anti-
coagulants with a report of new studies...,
in: Thrombose und Embolie. Referate der
1. internationalen Tagung, Basel 1954,
herausgegeben von Koller, Th. und Merz,
W. R., Basel: Benno Schwabe 1955, 694 -
712.

- ZACHERL, H. : Unsere Erfahrungen mit der Thrombelastographie auf dem Gebiete der Thromboembolie, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 606 - 608.
- ZEHNDER, M. : Flüssiges Blut durch Thrombolyse in doppelt unterbundenen Gefäßstrecken. Helvet.chir. acta 14, 162 - 180 (1947).
- ZETTEL, H. und KNEDEL, M. : Die Veränderungen der Plasmaeiweißkörper während operativer Eingriffe. Chirurg 23, 460 - 463 (1952).
- ZILLIACUS, H. : On the specific treatment of thrombosis and pulmonary embolism with anticoagulants, with particular reference to the postthrombotic sequelae, Acta med. Scand., supp. 171, 1 - 221 (1946).
- ZILLIACUS, H. : The thrombo-embolic disease and its sequelae, in: Thrombose und Embolie. Referate der 1. internationalen Tagung, Basel 1954, herausgegeben von Koller, Th. und Merz, W.R., Basel: Benno Schwabe 1955, 976 - 980.
- ZINSER, H. : Aussprache zu Held, E. : Die Prophylaxe und Behandlung der Thromboembolie. Arch. Gynäk. 180, 126 (1951).
- ZSCHAU, H. : Untersuchungen zur Thrombosefrage. Dtsch. Zschr. Chir. 233, 13 - 48 (1931).

Herrn Privatdozent Dr. med. B. Michels, Chefarzt der Frauenklinik des St. Marienkrankenhauses zu Ludwigshafen am Rhein, möchte ich für die Überlassung des Themas und für Beratung beim Abfassen der Arbeit er-
gebenst danken. Ebenso sei Herrn Professor Dr. med. H. Schwalm, Direktor der Universitäts-Frauenklinik zu Mainz, für die Übernahme des Kor-
referates gedankt.

LEBENS LAUF

Am 21. Juli 1928 wurde ich, Armin Hasch, als Sohn des Landwirtes Artur Hasch und dessen Ehefrau Christine Hasch geb. Voll in Frankenthal/Pfalz geboren. Bis zu meinem 14. Lebensjahr besuchte ich die Grundschule in Bobenheim am Rhein, von Ostern 1943 bis Herbst 1944 das staatlich genehmigte Institut Schwarz in Mannheim, vom 1. Oktober 1945 bis Sommer 1949 das altsprachliche Gymnasium in Worms. Nach bestandener Reifeprüfung im Juni 1949 studierte ich an der Ludwig Maximilian-Universität in München zwei Semester Griechisch, Latein und Geographie, setzte im November 1950 diese Studien an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz bis zum Sommer 1953 fort. Im November 1953 ließ ich mich in die medizinische Fakultät umschreiben und bestand nach dem Wintersemester 1955/56 das Physikum. Ich stehe jetzt im sechsten klinischen Semester.

Nach dem Staatsexamen und dem Medizinalpraktikum beabsichtige ich fachärztliche Ausbildung.

GESAMTHERSTELLUNG:
DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

